



RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université de Laarbi Tébessi –Tébessa.

Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie appliquée

MÉMOIRE DE MASTER

Domaine : Sciences de la nature et de la vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biologie Moléculaire et Cellulaire

Thème :

Utilisation de test de l'épreuve de l'antigène tamponné (EAT) pour détecter les anticorps anti -*Brucella* spp . chez l'Homme dans la région de Tébessa

Présenté par :

M^{elle}REMIKI Kawther

M^{elle}SOLTANI Donia

M^{elle} ZAIRI Rofaida

Devant le jury :

M.DEKKAK Ahmed

MCA

Président

Université de Tébessa

M^{me}.TOUMI Nassima

MCB

Examinatrice

Université de Tébessa

M.BENLAKEHAL Amar

MAA

Promoteur

Université de Tébessa

Date de soutenance : 07 Juin 2022

Note :

Mention :

بِسْمِ اللَّهِ

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

REMERCIEMENTS

Au terme de ce travail, On tient à remercier Dieu le tout puissant de nous avoir donné le courage, la volonté et la patience pour achever ce travail.

*J'ai l'honneur et le plaisir de présenter ma profonde gratitude et mes sincères remerciements à Notre encadreur **Mr.BENLAKEHAL Amar**, pour son précieuse aide, ces orientations et le temps qu'il m'a accordé pour mon encadrement.*

Nous remercions par ailleurs vivement les membres du jury de nous avoir fait l'honneur de juger notre travail et d'assister à la soutenance.

Nous adressons nos sincères remerciements à toute l'équipe de laboratoire les biologistes et les Laborantins pour la confiance et les conseils qu'ils ont pu me prodiguer au cours de cette étude

Enfin, nous remercions toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la concrétisation de ce mémoire

Dédicace

Je dédie ce modeste travail aux fleurs de ma vie Mes parents :
A mon père pour son soutien ,son affection et la confiance qu'il m'a accordé ;
Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutient permanent venu de toi.

Ma mère, qui a œuvré pour ma réussite, de par son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie, reçois à travers ce travail aussi modeste soit-il, l'expression de mes sentiments et de mon éternelle gratitude.

Votre prière et votre bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études ; Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour

Exprimer ce que vous mérites

*A mes sœur **Chaima** et **Safa** pour ses soutiens moral et leurs conseils précieux tout au long de mes études*

*A mon oncle **Ismail Adj** pour mon aide et mes conseils*

*A mes collègues **kawther** et **donia** ; merci pour les beaux souvenir, la force et le soutien moral*

A tous mes amis ; et à tous ceux qui sont proches, ils se connaîtront

A ma famille,

Rafida

DÉDICACE

DÉDICACE

À mon cher frère Khaled, ce furent des années difficiles sans toi ... J'aimerais que tu sois avec moi en ce moment, mais c'est la volonté de Dieu...Dieu bénisse khaled

À mon très cher Père Madjdi ...papa, Mon ami préféré Que Dieu te protège et t'accorde santé et longue vieJe t'aime tellement ...

À ma très chère mèreAutant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi. Tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout au long de mon parcours. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études. Qu'ALLAH te guérisse , te préserveet te donne la santé, le bonheur et longue vie.

À mes très chères sœur Douaa & Haifa les Petites Angles je vous souhait tous le bonheur du monde

À mes copines kawther & Roufaida pour tous les souvenirs pendant les années d'études ensemble surtout la dernière année vous a une place dans mon cœur,Tes plus qu'une sœur

Donia^^

DÉDICACE

Par la grâce de DIEU, et merci à Dieu nous a donné la force de continuer.

Je dédie ce travail :

À mes parents

La source de tendresse et l'exemple du dévouement, qui n'ont pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que vous méritez pour tous l'amour et les sacrifices que vous n'avez cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.

Que Dieu vous protège et vous garde pour moi

*À mes très chères **Radja ,Ghofran et rawya** À mon très cher frère **Kassem***

Je vous dis que la fraternité est une chose très précieuse qu'il nous convient de consolider et de garder jalousement.

*Que le tout puissant **ALLAH** consolide davantage notre grande fraternité et solidarité.*

À tous ceux à qui je tiens et j'aime, ils se reconnaîtront...

*A mes aimables amies : **Noor Hanane Assia** ET spécialement mes chéries **Rofaida et Donia** pour tous les souvenirs pendant les années qui nous réunis*

QUE Dieu garde notre amitié et notre amour

kawther

ملخص

داء البروسيليا هو مرض حيواني المنشأ ينتقل بسهولة بالغة إلى البشر، مع معدل انتشار مرتفع في العالم وخاصة بلدان البحر الأبيض المتوسط ورغم أنه لم يتم التقليل من أهمية هذا المرض فإنه لا يزال متوطناً في الجزائر وعلى هذا الأساس أجرينا هذه الدراسة المقطعية في ولاية تبسة بين نوفمبر 2021 حتى أبريل 2022؛ لتقدير الانتشار المصلي للأجسام المضادة لـ *Brucella spp*. في 488 شخصاً يتواجدون في مؤسسات صحية مختلفة موزعة في بلديات مختلفة بالولاية، لتقييم ارتباط إحصائي محتمل بين الإيجابية المصلية الفردية مع بعض عوامل الخطر المفترضة.

كشف استخدام اختبار المستضد المخزن (EAT) عن معدل انتشار مصلي واضح قدره 34.43% (IC 30.21 – 38.64)؛ أظهر نموذج الانحدار اللوجستي متعدد المتغيرات أن عاملين (متغيرين) ارتبطا بشكل كبير مع الإيجابية المصلية الفردية: وجود علامات سريرية (OR = 3.93؛ 95% CI: 1.34 – 11.53؛ p = 0.012) والعلاج (OR = 201.95؛ 95% CI: 75.89 – 537.4؛ p = 0.000). لكن؛ أعطى نموذج تحليل الفئة الكامنة بالنهج البايزي معدل انتشار مصلي فردي حقيقي بنسبة 33.3% (95% CI: 28.7 – 37.9)، كما جعل هذا النموذج من الممكن تقييم المعلمات الجوهرية (الحساسية = 97.6%؛ 93.7 – 99.9%؛ IC 95% والخصوصية = 96.9%؛ 92.8 – 99.1) وخارجية ((99.1%؛ 85.8 – 98.2)؛ IC 95%؛ VPN = 93.9%؛ IC 95% : 89.8 – 97.1 et VPP = 93.6%) لاختبار EAT. تظهر نتيجة هذه الدراسة أهمية إجراء دراسات أخرى أكثر دقة لتقييم مخاطر الإصابة بعدوى البروسيليا لدى البشر، وبالتالي لتقييم أداء الاختبارات التشخيصية الأخرى. بالإضافة إلى ذلك، فإن حملات التوعية التي يتم نشرها على السكان المعرضين للخطر لمكافحة المخاطر المحتملة لمرض البروسيليا تجعلها مهمة.

الكلمات المفتاحية: البروسيليا. مرض حيواني المنشأ.. EAT..الانسان. عوامل الخطر تبسة. الجزائر

RÉSUMÉ

La brucellose est une zoonose qui se transmet très facilement à l'homme, avec un taux de prévalence élevé dans le monde, notamment dans les pays méditerranéens. Bien que son importance n'ait pas été sous-estimée, qu'est encore endémique en Algérie. Sur cette base, nous avons mené une étude transversale dans la wilaya de Tébessa entre Novembre 2021 jusqu'à Avril 2022 ; pour estimer la séroprévalence des anticorps anti- *Brucella* spp. Chez 488 personnes présentant dans divers établissements de santé distribués dans différentes communes de la wilaya, pour évaluer une éventuelle association statistique entre la séropositivité individuelle avec certains facteurs de risque putatifs.

L'utilisation de test de l'épreuve de l'antigène tamponné (EAT) a révélé un taux de séroprévalence apparente de 34.43% (IC 95% : 30.21 – 38.64) ; le modèle de régression logistique multivariable a montré que deux variables ont été associées significativement avec la séropositivité individuelle : Présence des signes cliniques (OR=3.93 ; IC 95% : 1.34 – 11.53 ; $p= 0.012$) et le traitement (OR = 201.95 ; IC 95% : 75.89 – 537.4 ; $p= 0.000$). Cependant ; le modèle d'analyse de classes latentes par approche bayésienne a donné un taux de séroprévalence individuelle réelle de 33.3% (IC 95% : 28.7 – 37.9), ce modèle a permis aussi d'évaluer les paramètres intrinsèques (Sensibilité = 97.6%, IC 95% : 93.7 – 99.9 et Spécificité = 96.9%, IC 95% : 92.8 – 99.1) et extrinsèques (VPP = 93.6%, IC 95% : 89.8 – 97.1 et VPN = 93.9%, IC 95% : 85.8 – 98.2) de test EAT. Le résultat de cette étude montre l'importance de mener des autres études plus puissantes, pour évaluer le risque des infections brucelliques chez l'Homme, et ainsi pour évaluer les performances des autres tests de diagnostic. De plus, des campagnes de sensibilisation diffusées aux populations à risque pour lutter contre les risques potentiels de la brucellose rendent importantes.

Mots clés : *Brucella*. Zoonose. Homme. EAT. Facteurs de risque. Tébessa. Algérie.

ABSTRACT

Brucellosis a zoonosis that is very easily transmitted to humans, with a high prevalence rate world wide, particularly in Mediterranean countries. Although its importance has not been underestimated, it is still endemic in Algeria. On this basis, we conducted a cross-sectional study in the wilaya of Tébessa between November 2021 until April 2022 ; to estimate the seroprevalence of antibodies to *Brucella* spp. In 488 people presenting in various health establishments distributed in different municipalities of the wilaya, to evaluate a possible statistical association between individual seropositivity with some putative risk factors.

The use of the buffered antigen test (EAT) revealed an apparent seroprevalence rate of 34.43% (95% CI : 30.21 – 38.64) ; the multivariable logistic regression model showed that two variables were significantly associated with individual seropositivity : Presence of clinical signs(OR=3.93 ; 95% CI : 1.34 – 11.53 ; p= 0.012) and treatment(OR = 201.95 ; CI 95% : 75.89 – 537.4 ; p= 0.000). However ; the latent class analysis model by Bayesian approach gave a real individual seroprevalence rate of 33.3% (CI 95% : 28.7 – 37.9), this model also made it possible to evaluate the intrinsic parameters(Sensitivity = 97.6%,CI 95% : 93.7 – 99.9 and Specificity = 96.9%, 95% CI : 92.8 – 99.1) and extrinsic(PPV = 93.6%, CI 95% : 89.8 – 97.1 and VPN = 93.9%, CI 95% : 85.8 – 98.2) of EAT test. The result of this study shows the importance of conducting other more powerful studies to assess the risk of brucella infections in humans, and thus to assess the performance of other diagnostic tests. In addition, awareness campaigns disseminated to at-risk populations to combat the potential risks of brucellosis make it important.

Keywords : *Brucella*. Zoonosis. Man. EAT. Risk factors. Tébessa.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Les différentes espèces (nomspecies) et biovars du genre brucella. Leurs caractéristiques épidémiologiques et leurs pouvoirs pathogènes chez l'homme (Garin-Bastuji & Delcueilierie, 2001)	6
Tableau 2: Survie des Brucella dans l'environnement	10
Tableau 3: Génome séquencé des espèces de <i>Brucella</i>	12
Tableau 4: Principales techniques de diagnostic indirect et leurs caractéristiques	31
Tableau 5: Intérêt des différentes méthodes diagnostiques de la brucellose	32
Tableau 6: Antibiotiques actifs in vitro et efficacités in vivo sur <i>Brucella</i> spp	33
Tableau 7: Les molécules, leurs dosages et leurs effets indésirables	35
Tableau 8 : Distribution des cas selon l'adresse	49
Tableau 9 : Distribution des cas selon la classe d'âge	50
Tableau 10: Distribution des cas selon le sexe	50
Tableau 11: Distribution des cas selon le milieu d'habitation	50
Tableau 12: Distribution des cas selon le traitement	51
Tableau 13 : Distribution des cas selon l'examen clinique	51
Tableau 14 : Résultats d'analyse univariée par le test khi-deux	53
Tableau 15 : Résultats de modèle de régression logistique multiple	53
Tableau 16: Combinaison des résultats croisés du T-RB, T-Wright et examen clinique	54
Tableau 17 : Paramètres calculés par le modèle d'analyse de classes latentes par approches bayésiennes	55

LISTE DES FIGURES

Figure 1: <i>Brucella</i> vu au microscope optique	7
Figure 2: Colonies S/R colorées selon la technique colorimétrique de White et Wilson	8
Figure 3: Représentation de la structure du LPS de type lisse et du LPS de type rugueux	8
Figure 4: Mise en place des réponses immunitaires cellulaires et humorales suite à l'infection par <i>Brucella</i> (MΦ : Macrophage ; APC : Cellule présentatrice d'antigène)	16
Figure 5: Répartition géographique de la brucellose humaine dans le monde	18
Figure 6 : Distribution par mois de début des symptômes des cas de brucellose déclarés en 2013(A) et nombre de cas de brucellose déclarés en Algérie par année de déclaration (B)	20
Figure 7: Transmission de la brucellose chez l'humain	22
Figure 8: Sacro-iléite brucellienne gauche Aspect en imagerie par résonance magnétique (IRM)	24
Figure 9: Présentation classique des phases de la brucellose humaine	25
Figure 10: Culture de bactérie <i>Brucella</i>	27
Figure 11: Carte représentative de la localisation géographique et l'organisation administrative de la wilaya de Tébessa.	39
Figure 12: Prélèvements sanguins	40
Figure 13: Sang prélevé et centrifugé dans des tubes secs	40
Figure 14: Kit ROSE DE BENGAL	42
Figure 15: Étapes de la méthode qualitative	44
Figure 16 : Résultat après 4 min d'agitation.	44
Figure 17 : Les résultats attendus pour les trois tests utilisés	47
Figure 18: Taux de séroprévalence apparente	49
Figure 19: Distribution des résultats selon les facteurs de risque étudiés	52

LISTE DES ABRVIATION

Ac : Anticorps

ADN : Acide Désoxyribonucléique

APC : Cellule présentatrice d'antigène

ARN : Acide Ribonucléique

B : *Brucella*.

C : Cytosine

CD4+ : Cluster de différenciation 4
(lymphocytes T)

CD8+ : Cluster de différenciation 8

CMI:Concentrations Minimales
Inhibitrices

CRP : La protéine C réactive

EAT : : Épreuve à l'antigène tamponné

EILZA : Enzyme-Linked-immunosorbent-
assay

fg : femtogramme

g : gramme

G : Guanine

h : Heure

IDR : Intradermréaction à la mélitine

IgA : Immunoglobuline A

IgG :Immunoglobuline G

IgM :Immunoglobuline M

IF : Réaction d'immunofluorescence

IFN : Interférons

IM : Intramusculaire

IMR : imagerie par résonance magnétique

IM/IV :Intramusculaire /Intraveineux

IL -1:l'interleukine- 1

IL-12 : Interleukine-12

IL-6 : l'interleukine- 6

IL-8 : l'interleukine- 8

J : Jour

KDO : 2-Keto-3Deoxy-Octanoate

LPS : LipoPolySaccharide

mg /j : Milligrame / Jour

mL/min : Millilitre / minute

MLSA : Analyse multi-locus de séquences

MLST : Typage par séquençage multiple
de gènes

mg/kg : Milligrame/ Kilogramme

OMS : Organisation mondiale de santé

PCR : Polymerase by chainreaction

LISTE DES ABREVIATION

RB : Rose Bengale

RFC : réaction de fixation du complément

RFLP : Restriction fragment
lengthpolymorphism

R-LPS : Lipopolysaccharide Rugueux

S-LPS : Lipopolysaccharide Lisse

SNP : Polymorphisme nucléotidique
simple

spp : Plusieurs espèces

SAW : Séroagglutination lente de Wight

TCR : T-CellReceptor

Th1 : Des cytokines T helper de type 1

TLR : Toll-like receptor

UI : Unité internationale

Va : Variable en fonction des
éspecesantibiotique

VS : La vitesse de sédimentation

UV : Ultraviolette,

Table des matières

REMERCIEMENTS

DÉDICACE

ملخص

RÉSUMÉ

ABSTRACT

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES FIGURES

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre 1 : la Brucellose	4
1. Historique de la découverte de la brucellose	4
2. Définition de la brucellose	5
3. Étiologie	5
4. Agent pathogène brucella.....	7
4.1 Morphologie	7
4.2 Survie.....	9
4.3 Génétique.....	11
4.3.1 Le génome	11
4.3.2 Gène Bcsp31	12
4.4 Pathogenie	13
4.4.1 Chez l'animal	13
4.4.2 Chez l'humain	14
4.4.3 Physiopathologie :	14
5. Epidimiologie.....	17
5.1 Situation mondiale.....	17
5.2 En algérie.....	18
6. Transmission	20
6.1 Sources de contamination.....	20
6.2 Mode de transmission.....	21
6.2.1 Chez les animaux	21
6.2.2 Chez l'homme.....	21
6.3 Les voies de penetration	22
7. Signes Cliniques	23

SOMMAIRE

7.1	Forme aiguë septicémique (Fièvre de Malte)	23
7.2	Forme localisée phase subaiguë	24
7.3	Forme chronique.....	25
8.	Diagnostic.....	26
8.1	Diagnostic direct.....	26
8.1.1	Culture du germe	26
8.1.2	PCR	27
8.2	Diagnostic indirect.....	27
8.2.1	Séro-agglutination lente de Wright (S.A.W).....	28
8.2.2	Épreuve à l'antigène tamponné (E.A.T) ou card-test ou encore réaction à l'antigène au rose Bengale.....	28
8.2.3	Réaction de fixation du complément (R.F.C)	29
8.2.4	Marqueurs de l'inflammation	29
8.2.5	Méthode ELISA	29
8.2.6	Réaction d'immunofluorescence (IF).....	30
8.2.7	Réaction d'hypersensibilité retardée ou Intradermoréaction à la mélitine	30
9.	Traitement	32
9.1	Buts du traitement.....	32
9.2	Moyens du traitement	33
9.3	Traitement varie suivant la période clinique	34
9.3.1	Brucellose aiguë et subaiguë non focalisée.....	34
9.3.2	Brucellose aiguë ou subaiguë focalisée.....	34
10.	Prophylaxie.....	36

PARTIE EXPERIMENTALE

1	Matériel et Méthodes	38
1.1	Contexte et cadre de l'étude	38
1.2	Présentation de la région d'étude.....	38
1.2.1	Situation géographique.....	38
1.2.2	Climat	38
1.3	Conception d'étude.....	40
1.4	Population d'étude	41
1.5	Méthode sérologique	41
1.5.1	Description, Principe et Caractéristique.....	41

1.6	Réactifs	42
1.6.1	Autres matériels et réactifs	43
1.6.2	Protocole opératoire standard du test EAT	43
1.7	Organisation, présentation graphique et analyse des données.....	45
1.7.1	Calcul de taux de prévalence apparente et l'intervalle de confiance	45
1.7.2	Analyse statistique pour les facteurs de risque.....	46
1.7.3	Estimation de prévalence réelle, paramètres intrinsèques et paramètres extrinsèques de test utilisé.....	46
2	Résultats.....	48
2.1	Taux de séroprévalence individuelle apparente.....	48
2.2	Distribution des résultats selon les facteurs de risque putatifs	49
2.2.1	Distribution des cas selon l'âge.....	49
2.2.2	Distribution des cas selon le sexe.....	50
2.2.3	Distribution des cas selon le milieu d'habitation	50
2.2.4	Distribution des cas selon le traitement.....	50
2.2.5	Distribution des cas selon la présence des signes cliniques	51
2.3	Analyse statistique.....	53
2.4	Résultats de modèle d'analyse des classe latentes.....	54
3	Discussion.....	55
3.1	Taux de séroprévalence et distribution des cas positifs.....	55
3.2	Evaluation des paramètres de tests utilisé	57
3.3	Facteurs de risque	58
	Conclusion	59
	RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	60
	Annexe	69

INTRODUCTION

La lutte contre les zoonoses est une priorité absolue pour les gouvernements et les décideurs des pays développés. En effet, ces maladies, qui peuvent affecter à la fois les humains et les animaux, ont un impact significatif qui est aggravé par le fait qu'elles affectent les deux considérations sanitaires et économiques.

Parmi ces zoonoses le cas de la brucellose ; est l'une des zoonoses les plus répandues dans le monde. Sa transmission à l'homme se fait par des coccobacilles du genre *Brucella*, à travers le contact professionnel direct avec les animaux contaminés ou la consommation de produits laitiers non pasteurisés. On estime que 50 à 100 millions de personnes sont infectées par cette épidémie chaque année dans le monde. Bien que la maladie soit connue endémique dans les pays du pourtour méditerranéen (**Garin-Bastuji, 1993**).

Les symptômes de la brucellose sont généralement non spécifiques et comprennent une forte fièvre, des sueurs nocturnes et des douleurs articulaires. Comme il s'agit d'une infection systémique, les caractéristiques cliniques et de laboratoire de la brucellose ont tendance à varier (**Olsen,S.C., 2013**) . Le diagnostic de laboratoire est indispensable face à la faible spécificité du diagnostic clinique ; il existe deux types de diagnostic, direct (Polymérase chaîne réaction «PCR» et le diagnostic bactériologique) et indirect (diagnostic sérologique). Le Diagnostic indirect repose sur la détection ou l'augmentation du titre des anticorps spécifique ; les tests de diagnostic indirect utilisés dans le diagnostic de la brucellose sont nombreuses, les plus utilisés sont : Sérodiagnostic de Wright (SW), ELISA et Réaction à l'antigène tamponnée ou test de Rose Bengale (EAT) ; ce dernier reste un test peu coûteux et applicable sur un grand échelle, basé sur une réaction simple, rapide, sensible et spécifique d'agglutination sur lame en milieu acide tamponné (**Olsen,S.C.,2013**).

En Algérie, la brucellose sévit depuis le début du 19^{ème} siècle, elle est à déclaration obligatoire, et en démo-épidémique, touchant essentiellement (82% des cas) les zones rurales d'élevage d'animaux domestiques notamment : Laghouat, Biskra, Tébessa, Tiaret, Djelfa, M'sila et Khenchela. Le nombre de cas humains reste important autour de 7000 cas par an c'est ainsi que l'Algérie est classée dixième mondiale en matière d'incidence annuelle (**Pappas et al., 2006**).

INTRODUCTION

Le choix de notre thème sur la brucellose a été justifié par la présence de facteurs de risque de contraction du brucellose qui pourraient être élevés dans cette ville à cause de la Contacte directe avec les animaux. C'est une contamination directe (Cutanée, Avortement, Placentas...) ou indirecte à cause des habitudes culinaires des habitants, telles que lait et dérivés non pasteurisés. Nos objectifs dans cette étude sont :

- Estimer la séroprévalence des anticorps anti – *Brucella* spp. chez l'Homme dans la région de Tébessa et par l'utilisation de test de Rose Bengale (EAT),
- Étudier les facteurs de risque potentiellement associés avec la séropositivité individuelle, et
- Estimer la prevalence réelle, les paramètres intrinsèques (Sensibilité et Spécificité) et extrinsèques (Valeurs prédictives positive et négative) de test utilisé.

PARTIE
BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre 1 : la Brucellose

1. Historique de la découverte de la brucellose

La brucellose est l'une des premières maladies identifiées et peut être présente depuis des siècles. Cette maladie a été caractérisée comme entité nosologique, au XIX^e siècle, par des médecins militaires anglais installés sur l'île de Malte (**Debeaumont et al., 2005**).

Ainsi, la première description clinique fiable de la brucellose est attribuée à Allen Jeffery Marston en 1859 (**Debeaumont et al., 2005**).

En 1887, David Bruce isola la bactérie responsable de la maladie dans la rate d'un soldat, le germe eut le nom de *Micrococcus melitensis*. L'organisme a été détecté dans la rate de soldats britanniques sur l'île de Malte et, par conséquent, la maladie était connue sous le nom de fièvre de Malte. En 1897, la présence d'anticorps agglutinants dans le sérum des malades fut démontrée par Wright (**SidibeMama.Dite.D, 2011**).

En 1897 Hugues est un médecin militaire, décrit la sémiologie de cette fièvre, et avec la Commission de la fièvre méditerranéenne il établit une relation entre l'infection humaine de l'île de Malte et l'atteinte du cheptel insulaire ovin et caprin (**Simpson et al., 1929**).

Aux Etats-Unis, Traun isole en 1914 une bactérie, responsable d'avortement chez les truies, cette dernière est très proche du bacille de Bang mais sans lui être totalement semblable. Il émet l'hypothèse que ce bacille peut avoir plusieurs variétés (**Toma et al., 1972**). Après la proposition de Meyer et Shaw en 1920, le genre *BRUCELLA* est adopté et fait déjà apparaître deux espèces: *Mélitensis* et *Abortus* (**Grimaud, 1985**). En 1929 Huddleson reprend les résultats des travaux de Traum et individualise une troisième espèce : *Brucella suis*.

L'existence de la brucellose en Algérie remonte au 19^{ème} siècle. En effet, les premières descriptions de la maladie ont été faites par Cochez en 1895, qui soupçonna l'existence de cette maladie à Alger, puis en 1899 par Legrain dans la vallée de la Soummam - Au début du 20^{ème} siècle, elle fut reconnue par Brault, d'après les symptômes cliniques, puis démontrée bactériologiquement pour la première fois par Gillot. Ainsi, elle fût révélée en premier chez l'homme. Suite à ces observations, des recherches furent instituées en 1907 sur des élevages caprins par Sergent et collaborateurs à Alger et Oran (**Lounes et al., 2014**). Ces études révélèrent l'infection non seulement des caprins mais aussi des autres animaux domestiques. Le taux était élevé dans les élevages comprenant des chèvres maltaises. A l'issue de ces travaux,

le gouverneur général de l'Algérie pris un arrêté interdisant l'importation de caprins et bovins provenant de Malte (le berceau de la brucellose) Ceci fût les premières mesures prophylactiques prises contre la brucellose, en Algérie. Plusieurs travaux de recherche furent entrepris de 1911 à 1956 confirmant la présence de la brucellose à l'Ouest(Oran), au Centre (Alger), à l'Est (Constantine) et même au Sud (Hoggar) Dès la découverte de la brucellose

en Algérie, plusieurs travaux relient son origine à l'importation de chèvres espagnoles, de chèvres et vaches maltaises au nord; d'autres expliquent l'introduction de la maladie à l'ouest du pays par les caravanes marocaines.

En 1940, Mignot affirma que l'existence de cette maladie dans le Hoggar n'aurait pu avoir pour mode d'introduction que les caravanes maliennes (Lounes et al., 2014).

2. Définition de la brucellose

La brucellose ou fièvre de Malte est ensuite décrite dans de nombreux autres sites, sous des dénominations variables : fièvre ondulante (en raison de sa température oscillante présentée par des personnes infectées) ou fièvre méditerranéenne, fièvre de Crimée, fièvre de Gibraltar, fièvre de Chypre, fièvre de Crète, fièvre de Constantinople etc... (Maurin, 2005).

La brucellose est une maladie infectieuse, contagieuse, à déclaration obligatoire chez les bovins, les petits ruminants et les porcins dans plusieurs pays(Akakpo et al., 2009) .C'est une zoonose bactérienne de genre *brucella* qui affecte aussi bien les humains que de nombreuses espèces animales domestiques et sauvages, la brucellose est considérée comme l'une des zoonoses les plus répandues dans le monde (Akakpo, J.A., Ndour, A.P.N., (2013) & Megid et al., 2014). Cependant, la maladie n'est pas durable dans l'homme et l'infection humaine, est souvent associée à la brucellose chez animaux domestiques ou sauvages(Godfroid et al., 2005)

La brucellose a longtemps porté des noms divers variables selon les pays, les époques et les animaux concernés : fièvre de malte , fièvre méditerranéenne (chez l'homme) , avortement épizootique (animaux), maladie de Bang (bovins) et épépididymite contagieuse du bélier (ovins) (Bezzaoucha, A 2004) .

3. Étiologie

La brucellose se définit chez l'animal comme une maladie d'évolution chronique affectant principalement les organes de la reproduction et dont la manifestation la plus fréquente est l'avortement. Cette bactérie du genre *Brucella*, comprend 6 espèces. Cette classification a été basée à l'origine sur la spécificité d'hôte. En effet, *B. melitensis* infecte préférentiellement

les ovins/ caprins, *B. abortus*, les bovins, *B. suis*, les porcins, *B. ovis*, les ovins, *B. canis*, le chien et *B. neotomae*, un petit rat du désert .Par contre, l’homme n’est qu’un hôte accidentel des *brucelles* et n’en constitue jamais le réservoir. Il n’y a donc pas de transmission interhumaine de la maladie. *B. melitensis* est l’espèce en cause dans une grande majorité des cas humains, tous continents et pays confondus . En revanche, quatre espèces de *brucelles* sont réputées pathogènes pour l’Homme : *B. melitensis*, *B. abortus*, *B. suis*, *B. canis* (Young, 1995).

Tableau 1: Les différentes espèces (nomenclatures) et biovars du genre *brucella*. Leurs caractéristiques épidémiologiques et leurs pouvoirs pathogènes chez l’homme (Garin-Bastuji & Delcueilierie, 2001)

Espèce	Biovars	Répartition géographique principale	Hôte animal habituel	Pathogénicité chez l’homme
B. abortus	1 à 6. Et 9	Ubiquitaire	Bovins. Ongulés sauvages	Modérée
B. melitensis	1 à 3	bassin méditerranéen, moyen orient	Ovins, caprins, ongulés sauvages	Forte
B. suis	1 et 3	Amérique, Asie, Océanie Europe centrale et occidentale Amérique du Nord, Russie Russie	Suidés Suidés et lièvres Rennes Rongeurs sauvages	Forte
B. suis	2			Faible ^a
B. suis	4			Modérée
B. suis	5			Forte
B. canis		Ubiquitaire (fréquence élevée en Amérique du sud)	Chiens	Faible
B. ovis		Bassin méditerranéen	Ovins	Nulle
B. neotomae		Utah (états unis)	Rats du désert	Non connue
B. cetaceae		Non connue	Cétacés (dauphins)	Non connue
B. pinnipediae		Non connue	Pinnipèdes (phoques, otaries)	Non connue ^b

^a Rares cas d’infections humaines rapportés dans la littérature (Mycol & 2016).

^b Deux cas probables d’infection humaine. Rapportés chez des patients péruviens émigrés récemment aux états unis. et présentant une atteinte neurologique, et comme facteurs de risque une consommation régulière de fromages frais et de fruits de mer crus (Haggag et al., 2016)

Plusieurs espèces de *Brucella* existent mais ceux qui sont pathogènes pour l’homme sont : *B. melitensis*, *B. abortus*, *B. suis*, *B. canis*. Il en existe plusieurs espèces du *brucella* : *B. melitensis* (chez les chèvres et l’homme), *B. abortus bovis* et *B. suis* en 1929 chez le porc, *B. ovis* en 1956 chez les ovins, *B. neotomae* en 1957 isolé chez un petit rongeur de régions

désertiques, et *B. canis* isolé chez les canidés en 1968. Toutes ces espèces ont été classées d'après leur phénotype et leur hôte de prédilection. De plus, cette étude a montré que l'agent pathogène responsable d'avortements chez les Beagles appartenait également à ce genre et a alors été dénommé *B. canis* (Young, 1995).

4. Agent pathogène brucella

4.1 La Morphologie

Brucella appartient au groupe alpha des Proteo-bacteria et à la famille de Rhizobiaceae. C'est un petit coccobacille, à Gram négatif, de 0,6-1,5 µm de long et 0,5-0,7 µm de diamètre, non mobile, non encapsulé, aérobic strict, catalase positif, oxydase habituellement positif (Figure1). Sa croissance nécessite des milieux enrichis au sang, contenant 5 à 10 % de CO₂ et une température de croissance optimale de 34 °C. Du fait d'une faible réactivité biochimique, l'identification de ces bactéries par les méthodes phénotypiques usuelles est difficile. Le lipopolysaccharide (LPS) est l'antigène le plus immunogène, avec deux phénotypes : lisse (S-LPS) et rugueux (R-LPS). Le S-LPS est retrouvé à l'état sauvage chez la plupart des espèces et biovars (Freer et al., 1995; Michaux-Charachon et al., 2002).

Certaines protéines sont responsables de réactions sérologiques croisées entre *Brucella* et d'autres membres de la famille des Rhizobiaceae (Michaux-Charachon et al., 2002).



Figure 1: *Brucella* vu au microscope optique (Yagupsky & Baron, 2005)

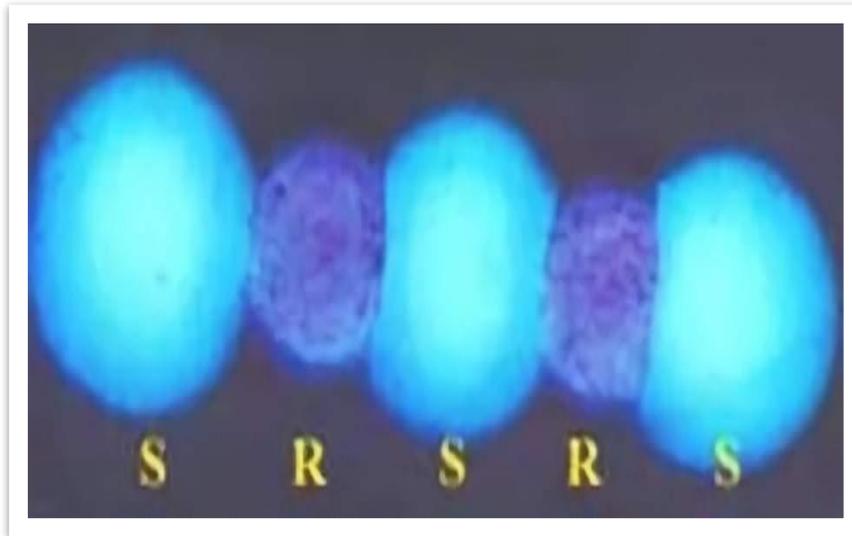


Figure 2: Colonies S/R colorées selon la technique colorimétrique de White et Wilson (Li et al., 1992)

Les chaînes latérales polysaccharidiques (antigène « O ») du S-LPS sont constituées d'un homopolymère comprenant environ 100 résidus de 4-formamido-4,6-didéoxy-D-mannopyranosyl, support principal des réactions croisées entre *Brucella spp.*, *Yersinia enterocolitica* sérovar O : 9, *Francisella tularensis*, ou encore *Vibrio cholerae* O : 1.....

L'immunogénicité des protéines membranaires, périplasmiques ou cytoplasmiques est inférieure à celle du LPS (Ko & Splitter, 2003; Michaux-Charachon et al., 2002)

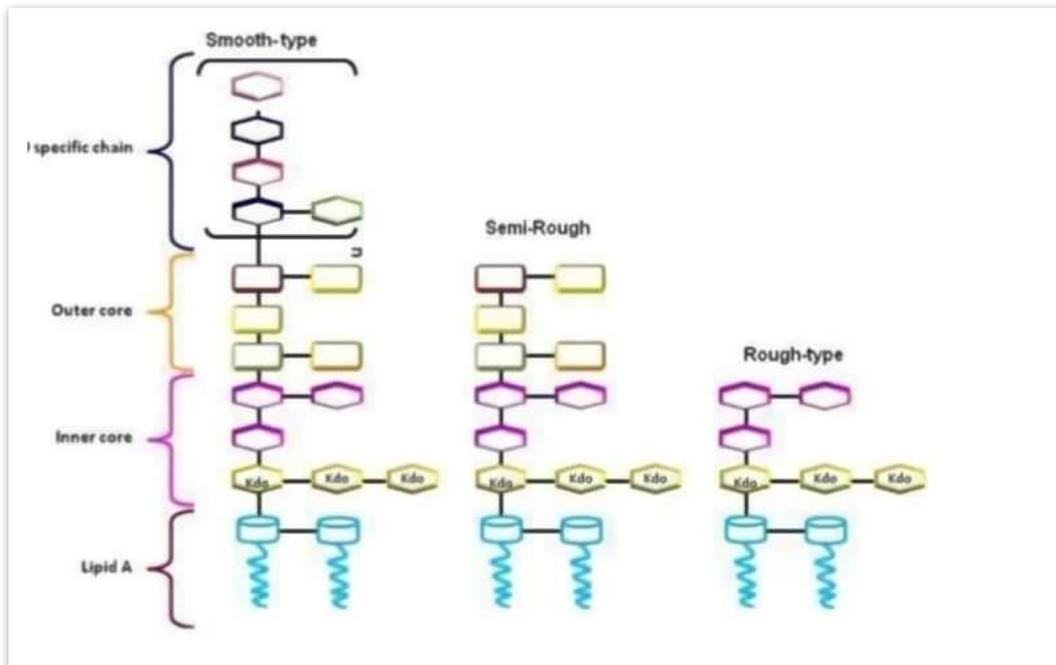


Figure 3: Représentation de la structure du LPS de type lisse et du LPS de type rugueux (KDO:2-Keto-3-Deoxy-Octanoate) (Richey & Harrell, 1997)

4.2 Survie

Les *Brucella* sont sensibles aux agents physico-chimiques tels que les rayons UV, les désinfectants, les antiseptiques et l'acidification, mais elles sont résistantes à l'ammonium quaternaire. La chaleur est la méthode de décontamination la plus efficace. Elles sont détruites par pasteurisation et une heure à 60°C. *Brucella* peut survivre plusieurs mois à un pH favorable (supérieur à 4), à de basses températures et à de la matière organique (**Garin-Bastuji et al., 1998**) (**Tableau 2**).

Cependant, comme *Brucella* a une courte durée de vie dans la viande, l'infection humaine via les carcasses est assez rare (**Garin-Bastuji & Delcuelle, 2001**). Ces bactéries vivent plus longtemps dans le lait de chèvre que dans le lait de vache, et seulement quelques mois dans le lait cuit, le beurre et les affinés fermentés. Le beurre et les fromages fermentés affinés pendant au moins trois mois. Depuis des mois, les pâtures ont été contaminées. Elles peuvent être placées des cultures pour empêcher les bovins de les consommer, ou ils peuvent être intoxiqués d'une solution à base de cyanamide (**Garin-Bastuji et al., 1998**).

Tableau 2: Survie des *Brucella* dans l'environnement (**Garin-Bastuji&Delcueillerie, 2001**)

MILIEU	TEMPERATURE /CONDITIONS	TEMPS DE SURVIE
Rayonnement solaire direct	< 31°C	4h30
Sol	SEC	4 jour
	Humide	1mois
	Froid	5-6 mois
Eau	-4°C	4 mois
	37°C	< 1 jour
Fœtus	A l'ombre	6 mois
Fumier	Eté	1 jour
	25°C	1mois
	Hiver (-3 à 8°C)	2 mois-1 an
Purin	Eté-hiver	3-6 mois
Lisier	10-15°C en tonne	1,5 -8 mois
Laines	En entrepôt	4 mois
Foin		Quelques jours à quelques mois
Poussières de rue Barrière D'enclos ou sol en bois		3 à44 jours
		4 mois
Pâtûre	Ensoleillée	15 jours
	Ombagée	35 jours
Lait	72°C	5-15 secondes
	35-37°C	1 jours
	0°C	18 mois
Fromages	Selon le type	6 jours à6 mois

4.3 Génétique

Sur le plan génétique, les bactéries *brucella* ont toutes en commun le même ARN ribosomal 16S, une séquence génétique nommée *recA* et sont très proches sur le reste de leur ADN.

Les *Brucella* sont étroitement proches sur le plan génétique les unes des autres, leurs séquences génétiques possèdent plus de 90% de similitudes (Scholz et al.,2013) Mais il est tout de même possible de les différencier grâce à des tests biochimiques simples impliquant l'oxydase, l'uréase, et grâce à des méthodes moléculaires comme la Polymérase Chain Réaction (PCR) par analyse du polymorphisme nucléotidique simple (SNP), par typage par séquençage multiple de gènes (MLST) ou par l'analyse multi-locus de séquences (MLSA).

L'analyse du polymorphisme de la longueur des fragments obtenus par restriction après une amplification par PCR (ou « restriction fragment length polymorphism- PCR » (RFLP-PCR) permet d'identifier *B. abortus*, *B. melitensis*, *B. ovis* et *B. suis*. Les minisatellites polymorphes présents dans le génome sont également utilisés pour différencier les isolats, et sont très utiles dans le cas de foyers épidémiques. La récente apparition du séquençage entier du génome permet de mieux comprendre l'évolution des espèces (Chakroun et al.,2007).

4.3.1 Génome

Le génome des *Brucella* suivantes a été entièrement séquencé : *B. melitensis*, *B. abortus*, *B. abortus*, la souche vaccinale *B. abortus* S19 , *B. suis* et *B. microti* (Tableau 3). Quatre autres génomes de *Brucella* sont également accessibles sur GenBank : *B. melitensis* biovar 2, *B. suis* biovar 2, *B. ovis* 63/290 et *B. canis* RM6/66. Chaque cellule contiendrait environ 5 fg (fg = femtogramme, 10-15 fg) d'ADN la présence de plasmide n'a jamais été décrite (Amin et al., 2001).

Tableau 3:Génome séquencé des espèces de *Brucella*

Espèces	Taille de chromosomes	Numéro accession
B. melitensis	16M 1,17 Mpb 2,11 Mpb	AE008917 , AE008917
B. melitensis biovar	2 1,18 Mpb 2,12 Mpb	CP001489 , CP001488
B. abortus (2003)	9-941 2,12 Mpb 1,16 Mpb	AE017223 , AE017224
B. abortus (2005)	S2308 1,15 Mpb 2,12 Mpb	AM040264 , AM040265
B. abortus (2008)	S19 1,16 Mpb 2,12 Mpb	CP000888 , CP000887
B. suis	1330 2,10 Mpb 1,20 Mpb	AE014292 , AE014291
B. suis biovar	2 1,40 Mpb 1,92 Mpb	CP000912 , CP000911
B. ovis	63/290 1,18 Mpb 2,11 Mpb	CP000709 , CP000708
B. canis	RM6/66 1,20 Mpb 2,10 Mp	CP000873 , CP000872
B. microti	CCM 4915 1,22 Mpb 2,12 Mpb	CP001579 , CP001578

Le génome des *Brucella* est original car constitué de deux réplicons circulaires, avec un ratio G+C de 58–59 %. Le génome de la souche *B. melitensis*16M, comprend deux chromosomes circulaires de 1,15 et 2,1 Mb (Delvecchio et al., 2001; Michaux et al., 1993). Cette organisation est retrouvée chez la plupart des espèces, sauf pour *B. suis*biovar 3 qui ne comprend qu'un seul chromosome circulaire de 3,2 Mb (Jumas-Bilak et al., 1998). Les séquences complètes des génomes de *B. melitensis* souche 16M et *B. suis* souche 1330 sont disponibles depuis 2001(Delvecchio et al., 2001)et celui de *B. abortus* est en cours de détermination. Les *Brucella* ne possèdent pas de plasmide (Paulsen et al., 2002).

4.3.2 Gène *bcs*p31

En 1979, quatre protéines périplasmiques sont identifiées et appelées « *Brucella* cell surface protein », parmi lesquelles, une protéine de 31 kDa codée par le gène *bcs*p31 qui a été cloné et séquencé par la suite (Mayfield et al., 1988)..BCSP31 est une protéine immunogène, très conservée au sein du genre *Brucella*, mais cependant absente chez *B. ovis* :la présence d'une séquence d'insertion d'environ 0,9 kb, identifiée plus tard comme l'IS711 et située en aval du gène *bcs*p31 empêche l'expression de la protéine . Cette protéine périplasmique de 31 kDa n'a pas de lien avec l'Omp 31, une protéine membranaire décrite chez les *Brucella*, exceptée chez *B. abortus*(Mayfield et al.,1988). BCSP31 ne semble pas être essentielle pour le développement des *Brucella* car elle n'est pas exprimée chez *B. ovis*et la délétion du gène de cette protéine n'a pas d'incidence sur l'invasion, la croissance ou la réplication de *B.*

abortus dans les macrophages (Halling et al., 2005). Le locus de *bcp31* est le premier à avoir été cloné et séquencé, ce qui a conduit de nombreux auteurs à l'utiliser comme gène de référence dans le diagnostic moléculaire (Halling et al., 2005).

4.4 Pathogenie

4.4.1 Chez l'animal

L'infection brucellique évolue en deux périodes (primaire et secondaire).

4.4.1.1 Période primaire

La 1ère étape consiste en la multiplication des *Brucella* dans les nœuds lymphatiques de la porte d'entrée (Muñoz et al., 2008). Ensuite, si les *Brucella* ne sont pas éliminées, il se produit une dissémination par voie lymphatique et dans une moindre mesure par voie sanguine. Durant cette phase, l'animal ne présente pas de symptômes cliniques. La bactériémie se produit alors chez l'animal et peut engendrer une infection de nombreux tissus tels que les tissus lymphoïdes (surtout les nœuds lymphatiques de la sphère génitale), le placenta des femelles gravides, les testicules et leurs annexes, la glande mammaire, les bourses séreuses et synoviales et certaines articulations. Par conséquent, l'avortement et l'orchite se manifestent, caractérisant la phase aiguë de la brucellose (Sibille, 2006).

4.4.1.2 Période secondaire

Au cours de cette phase, surviennent des manifestations cliniques aiguës de la maladie et les hémocultures sont positives. L'apparition d'anticorps sériques et spécifiques (IgG, IgM et IgA), à partir de la deuxième semaine va s'opposer, en partie, au développement de l'infection qui, même en l'absence de traitement, va cliniquement s'apaiser (Chakroun et al., 2007). En effet, les *Brucella* peuvent survivre plusieurs années dans certains sites comme dans les nœuds lymphatiques demeurant à l'intérieur des cellules phagocytaires à l'abri du système de complément et des anticorps. Leur réactivation est possible à chaque gestation entraînant alors un avortement et/ou une excrétion de bacilles au cours de la mise bas. Lors que des bactéries persistent au niveau des séreuses et des articulations, un hygroma ou une arthrite chronique peuvent se développer tissulaire se traduit par une réaction cellulaire entraînant l'apparition de granulomes limités par une réaction cellulaire lympho-plasmocytaire disposée en couronne, certaines cellules peuvent se transformer en cellules géantes multi nucléées donnant à l'ensemble un aspect tuberculoïde et réalisant le classique granulome de Bang. Rarement, la fusion de ces granulomes donne naissance à des lésions à centre caséifié appelées « brucellome ». Les lésions suppurées et nécrotiques sont exceptionnelles chez l'homme (Chakroun et al., 2007).

4.4.2 Chez l'humain

Chez l'homme, l'infection ou brucellose peut être divisé en trois phases :

4.4.2.1 Phase aigue

Correspond à la primo infection. la pénétration de la bactérie dans l'organisme se fait par voie digestive ou cutanéomuqueuse, elle suivie d'une bactériémie L'infection généralisée avec état septicémique ou fièvre sudoro-algique, L'examen clinique peut retrouver un gros foie (hépatomégalie, une grosse rate splénomégalie ou des adénopathies. aussi le diagnostic devrez être aiguillé par les donné sépidémiologique à cette maladie (**Garin-Bastuji&Delcueillierie, 2001**).

4.4.2.2 Phase subaigüe

Cette phase survient 6 mois après la septicémie en l'absence de traitement ou lorsque celui-ci a été insuffisant. Ces foyers peuvent être ostéo-articulaires, neurologiques, hépatiques, génitaux ou cardiaques (**Garin-Bastuji&Delcueillierie, 2001**).

4.4.2.3 Phase chronique

La brucellose chronique est dominée par des signes fonctionnels tels qu'une osthéniephysique, psychique et quelque fois sexuelle. Elle semble être avant tout la conséquence de l'état d'hypersensibilité plus que de lésions infectieuses, le diagnostic sera donc aidé par la constatation d'une forte réaction d'hypersensibilité retardée chez un sujet ne passé dont que peu ou pas d'anticorps (**Garin-Bastuji&Delcueillierie, 2001**).

4.4.3 Physiopathologie :

Les *Brucella* sont des bactéries intracellulaires facultatives du monocyte-macrophage.

La brucellose réalise une bactériémie à point de départ lymphatique qui évolue en 4 phases :

- **1ère étape lymphatique** : c'est la phase d'incubation souvent silencieuse.
- **2ème étape** : phase bactérienne caractérisée par la positivité des hémocultures, l'apparition décalée des anticorps ; elle correspond à l'infection aiguë.
- **3ème étape** : phase de focalisation marquée par l'apparition de localisation secondaires ; elle correspond à l'infection subaiguë.
- **4ème étape** : phase de chronicité caractérisée par des signes subjectifs, parfois de focalisation mais également de phénomènes de type hypersensibilité retardée.

Les *Brucella* pénètrent l'organisme par plusieurs voies: cutanée, digestive ou respiratoire, puis gagnent par voie lymphatique le premier relais ganglionnaire(Martirosyan et al., 2011).

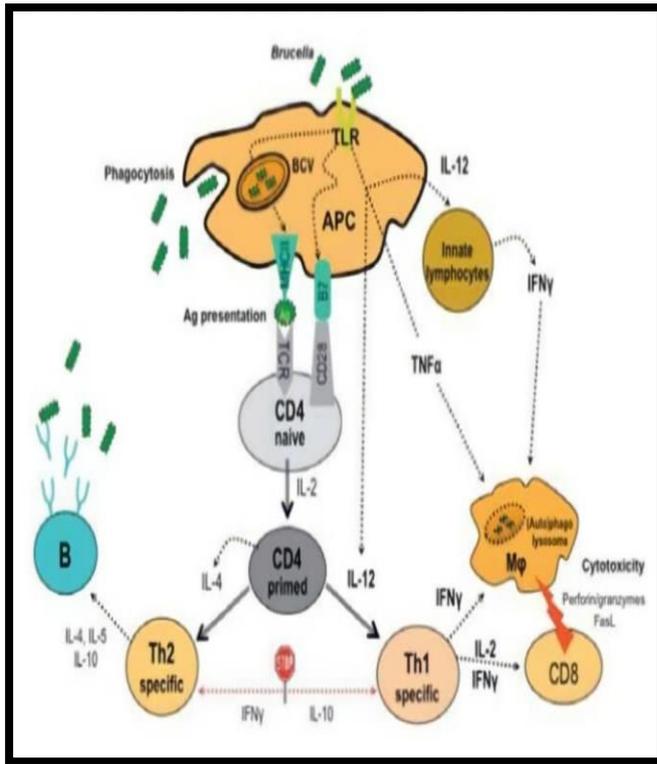
Elles se multiplient et disséminent dans tout l'organisme par voie lymphatique et sanguine (bactériémie). ces germes sont phagocytés plus ou moins rapidement par les macrophages puis détruits avec libération d'antigène et d'endotoxine.

Ce sont des parasites intracellulaires facultatifs du système réticulo-histocytaire (splénomégalie, hépatomégalie) (Martirosyan et al., 2011).

Il y a réponse immunitaire par production d'anticorps permettant le sérodiagnostic de la maladie. Leur rôle protecteur semble réel mais secondaire par rapport à l'immunité cellulaire. L'immunité à médiation cellulaire est essentielle pour la défense de l'organisme contre l'infection. Les lymphocytes T spécifiques interviennent au cours de la primo-infection en augmentant l'activité bactéricide intrinsèque des macrophages (activation macrophagique) et en provoquant un afflux local de cellules mononuclées provenant de la moelle osseuse (recrutement des monocytes)(Martirosyan et al., 2011).

Dans la majorité des cas ces événements sont observés dans la brucellose et conduisent à la destruction des bactéries au sein du granulome caractéristique d'une infection à parasite intracellulaire (présente des cellules épithéloïdes, de cellules géantes, de cellules T). Cependant, la brucellose se présente parfois comme une maladie d'évolution prolongée, avec des rechutes fréquentes malgré un traitement antibiotique adapté et des « réactivations » toujours possibles à partir d'un foyer jusque-là quiescent.

Les *Brucella* sont parfois capables d'échapper aux mécanismes immunitaires spécifiques qui devraient aboutir à leur élimination.



Légende :

- Ag :** Antigène
- TCR :** T-CellReceptor
- APC:**Cellule Présentatrice d'Antigène
- Th1 :** Lymphocyte T helper 1
- BCV :** Brucella containing-vacuole
- Th2 :** Lymphocyte T helper 2
- IFN γ :** Interferon gamma
- TLR :** Toll-Like Receptor
- IL :** Interleukine
- TNF α :** TumourNecrosis Factor α
- MHC II :** CMH de classe II

Figure 4: Mise en place des réponses immunitaires cellulaire et humorale suite a l'infection par brucella (M Φ :Macrophage ; APC : Cellule présentatrice d'antigène)(Martirosyan et al., 2011)

Les mécanismes de cette résistance restent obscurs, mais les macrophages infectés par les *brucelles* semblent capables d'empêcher l'action des cellules T spécifiques de mobilisées dans les foyers infectieux. Cet effet inhibiteur sue les cellules T locales abouterait essentiellement à un défaut de recrutement des monocytes médullaires. Par ailleurs, l'induction des cellules T spécifiques lors de la primo-infection permettent de protéger l'hôte contre des réinfections par des *brucelles*. Cette véritable mémoire immunologique n'apparaît qu'après l'introduction de bactéries vivantes dans l'organisme. La vaccination contre la brucellose requiert donc l'emploi de vaccin "atténués" (type *B. abortus* souche B 19) pour obtenir une protection efficace et de longue durée(Martirosyan et al., 2011).

Une réaction immunologique à titre des IgA suit habituellement une cinétique similaire à celle du taux des IgG. Enfin, des IgE spécifiques peuvent être mises en évidence chez des personnes présentant des rashes cutanés lors d'expositions répétées aux *brucelles* (vétérinaires...). Si les anticorps ne semblent jouer aucun rôle protecteur lors d'une primo-infection par les *brucelles*, ils pourraient intervenir dans la résistance acquise contre ces germes. En théorie, des molécules purifiées comme des protéines de membrane externe peuvent donc

être utilisées comme antigènes vaccinant en suscitant l'apparition d'anticorps protecteurs. Ce pendant, ces antigènes doivent être administré en association avec des adjuvants pour amplifier la réponse humorale et en prolonger la durée.

Leur persistance intra macrophagique entraine un état d'hypersensibilité retardée participant aux effets de la brucellose tertiaire ou chronique(Martirosyan et al., 2011).

5. Epidimiologie

5.1 Situation mondiale

L'épidémiologie de la brucellose humaine est centrée d'une part sur les contaminations par contact avec des animaux infectés ou des objets contaminés, d'autre part sur la contamination orale notamment le lait et les produits laitiers infectés(Bououdene et al., 2011).

Ovins et caprins sont contaminés par *Brucella melitensis*. C'est l'espèce de *Brucella* la plus courante, la plus pathogène et la plus invasive pour l'homme (80% des brucelloses humaines) (Jahans et al., 1997).

Selon l'OMS, la brucellose est une maladie de répartition mondiale qui infecterait, chaque année, 500 000 nouvelles personnes.(Chakroun et al.,2007) avec une prédominance dans le bassin méditerranéen, l'Asie de l'Ouest (Inde, Chine), le Moyen-Orient, l'Amérique du Sud (Pérou), l'Amérique Centrale (Mexique) et l'Afrique Noire et du Sud (Garin-Bastuji&Delcueille, 2001).Les situations apparaissenttrès contrastées entre certains pays développés (Europe occidentale, Amérique du Nord) qui ont considérablement réduit l'endémie animale et donc la fréquence de la maladie humaine, et les pays plus pauvres où persiste une endémie importante pouvant dépasser 200 cas annuels pour 100 000 habitants. Le Bassin méditerranéen, dans sa totalité, est toujours une zone très active. L'Asie de l'Ouest, quelques régions en Afrique et l'Amérique latine(Garin-Bastuji, 1993).

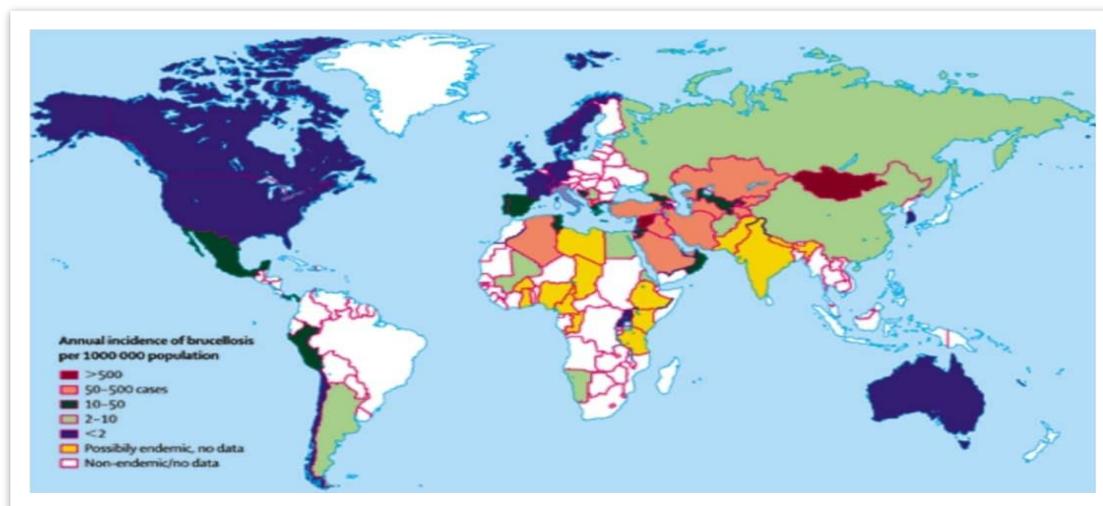


Figure 5:Répartition géographique de bucellose humain dans le monde(Pappas et al., 2006)

Les pays en développement restent les pays les plus touchés où l'on n'a pas réussi à maîtriser l'infection chez l'animal, où le traitement à la chaleur des produits laitiers (pasteurisation) n'est pas systématique et où certaines habitudes alimentaires telles que la consommation de lait cru et les mauvaises conditions d'hygiène favorisent la transmission à l'homme qui, en pareil cas, peut survenir fréquemment (Garin-Bastuji&Delcueillerie, 2001).

5.2 En Algérie

La brucellose est endémique dans le bassin méditerranéen, en particulier dans les pays d'Afrique du Nord. Jusqu'aux années situation épidémiologique n'était pas bien connue en Algérie et les cas de brucellose humaine ont été rarement signalés ou maldiagnostiqués malgré un important réservoir animal (Mycol& 2016).Cependant, depuis le milieu des années 1980, plusieurs éclosions de *B. melitensis* ont été signalées à Ghardaïa (Algérie méridionale) Tlemcen (Algérie occidentale) et Setif (Est) , résultant en plus de cas humains, cela a conduit la santé publique mesures de contrôle et d'éradication, concernant brucellose animale et humaine en Algérie La distribution de la brucellose humaine a été observée pour être prédominante dans la région de steppe par rapport à d'autres régions. forte densité de petites populations de ruminants dans ces zones a été Un nombre plus élevé de cas a été attribué à la contamination des aliments ;par l'ingestion de produits laitiers. Dix pour cent (10%) des cas étaient exclusivement d'origine professionnelle alors que 20 % étaient le résultat de sources mixtes. *B. melitensis*biovar 3 est le les plus incriminés dans les cas humains(Mycol& 2016). Évaluation de la diversité génétique du *B. melitensis* algérien biovar 3 souches pour une éventuelle relation épidémiologique avec des souches européennes a été récemment réalisée. Les résultats obtenus

a montré que les souches algériennes et européennes se regroupent. Ces les résultats ont confirmé l'existence d'une lignée en circulation résultant de les liens socio-historiques entre l'Algérie et l'Europe(**Mycol& 2016**).

L'analyse fondée sur le sexe a montré une prédominance masculine peut-être parce que professionnels, les hommes sont plus dans le secteur de la santé que femmes. Au contraire, les femmes sont plus exposées que les hommes a trait à la contamination par l'origine alimentaire. Traditionnellement, cela peut être attribué au fait que les femmes manipulent les aliments En général, tous les âges sont infectés, mais les adultes sont les plus touchés par la maladie En comparaison, le nombre de nouveaux cas humains L'Algérie a suivi une tendance similaire chez les animaux, soulignant l'impact du réservoir animal sur la santé publique. L'incidence humaine pourrait refléter la véritable situation épidémiologique de la brucellose chez les animaux. En fait, la prévalence du troupeau était de 15,7 % chez les bovins et de 15,84 % chez les petits ruminants(**Mycol& 2016**).

- En 2000, la wilaya de Sidi Bel Abbéssemble la plus touchée, le marché de bétail le plus important de toute la régions'ytrouve.
- En 2003: L'incidence de la brucelloseest de 8,79 cas / 100.000 habitants.
- En2004 :L'incidence de la brucelloseestenlégèrehausse avec 10,99 cas pour 100.000 habitants.
- En2005 :L'incidence de la brucellose a plus que doublédurantl'année: ellevarie de 10,99 en 2004 à 24,71 cas pour 100.000 habitants. Le maximum des casestobservé entre le mois de mars et août avec des incidences qui oscillent entre 2,02 et 4,28 cas pour 100.000 habitants.Durancettepériode, on totalise 81 % des casdéclarésdurantl'année 2005.
- Les wilayas qui observent les tauxrégionaux les plus élevéesont les wilayas d'élevage:Tébessa (246,67), M'Sila (245 ,67), Laghouat (191,41), Khenchela (180,48), Biskra (109,47),Saïda (94,12), Naâma (79,42) et Djelfa (66 ,33).Pour toutesces wilayas, les tauxd'incidence(**Lounes, 2009**)(**Lounes et al., 2014**)

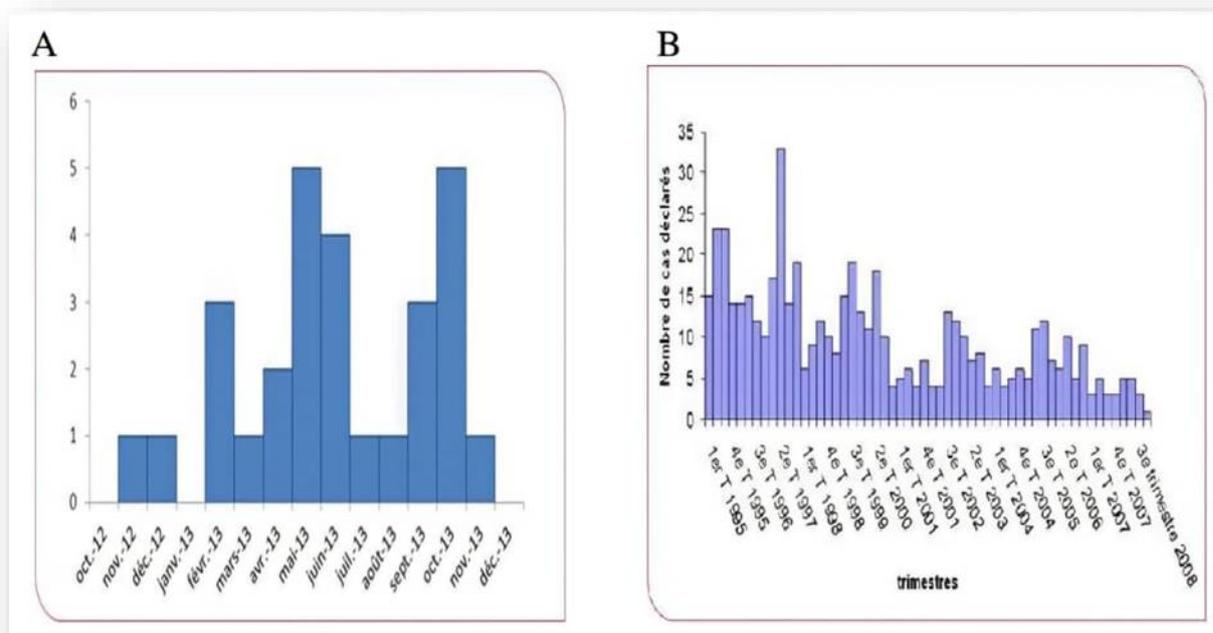


Figure 6 : Distribution par mois de début des symptômes des cas de brucellose déclarés en 2013(A) et nombre de cas de brucellose déclarés en Algérie par année de déclaration (B)(Lounes et al., 2014)

6. Transmission

Dans le cadre du bioterrorisme, la contamination pourrait se faire par inhalation d'un aérosol contenant le germe et, moins probablement par voie conjonctivale. La bactérie peut survivre jusqu'à deux ans dans le milieu extérieur si les conditions de l'environnement sont favorables (température basse, à l'abri de la lumière)(Garin-Bastuji, 1993).

Les bactéries présentes dans le milieu extérieur contaminent les animaux en pénétrant par les muqueuses, les plaies cutanées, par ingestion d'aliments souillés. Les Bmcelles se multiplient dans les organes riches en cellules des systèmes réticulo-endothéliaux et se situent de préférence dans la mamelle et les ganglions. Quand à eux, les animaux malades excrètent les Bmcelles par l'urine, les matières fécales, le lait et l'excrétion vaginales(Garin-Bastuji et al.,1998).

6.1 Sources de contamination

La brucellose est transmise par le lait et les produits laitiers contaminés et non traités, ainsi que par contact direct avec des animaux infectés (bétail, moutons, chèvres, porcs, chameaux, buffles, ruminants sauvages et, très récemment, phoques), carcasses d'animaux et

produits d'avortement (**Garin-Bastuji et al., 1998**). Des millions de personnes sont à risque dans le monde, en particulier dans les pays en développement où l'on n'a pas réussi à maîtriser l'infection chez l'animal, où le traitement à la chaleur des produits laitiers (pas de stérilisation) n'est pas systématique et où certaines habitudes alimentaires telles que la consommation de lait cru et les mauvaises conditions d'hygiène favorisent la transmission à l'homme qui, en pareil cas, peut survenir fréquemment. Si plusieurs pays industrialisés ont réussi à maîtriser cette maladie chez l'animal, elle survient encore sporadiquement chez des sujets ayant l'infection à l'étranger ou ayant ingéré des produits animaux contaminés, ainsi que dans certains groupes professionnellement exposés (**Garin-Bastuji & Delcueilierie, 2001**).

6.2 Mode de transmission

6.2.1 Chez les animaux

6.2.1.1 Directe

par l'avortement (placenta, sécrétions aux moments de l'avortement) et par voie vénérienne.

6.2.1.2 Indirecte

par les porteurs sains (nouvelle femelle infectée introduit dans un troupeau), par vecteurs animés (espèces atteintes par la brucellose), et par des vecteurs inanimés (objets qui entourent les animaux et qui peuvent par les contacts répétés avec la peau des bêtes faciliter la contagion) (**Bououdene et al., 2011**).

6.2.2 Chez l'homme

Peu de personnes vivant dans une exploitation infectée échappent à la contamination. Ceux qui donnent leurs soins aux animaux. Plusieurs types de contaminations sont rapportés mais soulignons que 90% des contaminations restent asymptomatiques : (**Scholz et al., 2013**)

6.2.2.1 Contamination directe

C'est par contact avec l'animal atteint que l'homme se contamine. Trayeurs, bergers, sont les plus exposés en touchant les organes malades ou simplement la toison fréquemment porteuse de *Brucella* provenant de la litière. De même, les vétérinaires paient un lourd tribut à la maladie. Les employés d'abattoirs, de l'industrie alimentaire des viandes et des laits, les bouchers, sont également exposés (de sexe masculin le plus souvent). La contamination se fait

habituellement par voie transcutanée, elle est favorisée par les excoriations. La pénétration du germe par voie conjonctivale ou respiratoire est cependant possible (Bououdene et al., 2011).

6.2.2.2 Contamination indirecte

Il existe de nombreuses sources indirectes de pollution le plus souvent par voie alimentaire. La pénétration du germe est bucco-pharyngée. Le lait, le beurre, les fromages d'origine bovine ou ovine n'ayant subi fermentation, ni pasteurisation, en sont les principaux responsables. Ce rôle n'est cependant pas exclusif puisque des légumes consommés crus, les viandes insuffisamment cuites; aussi des sources de contact possible. Dans ce mode de contamination, favorisé par la mode du « retour à la nature » et des « produits naturels », la maladie perd son caractère professionnel (Chakroun et al., 2007.; Scholz et al., 2001). C'est dans ces formes que le diagnostic risque le plus d'être retardé. Il est parfois aidé par la survenue de plusieurs cas dans la même famille (Chakroun et al., 2007).

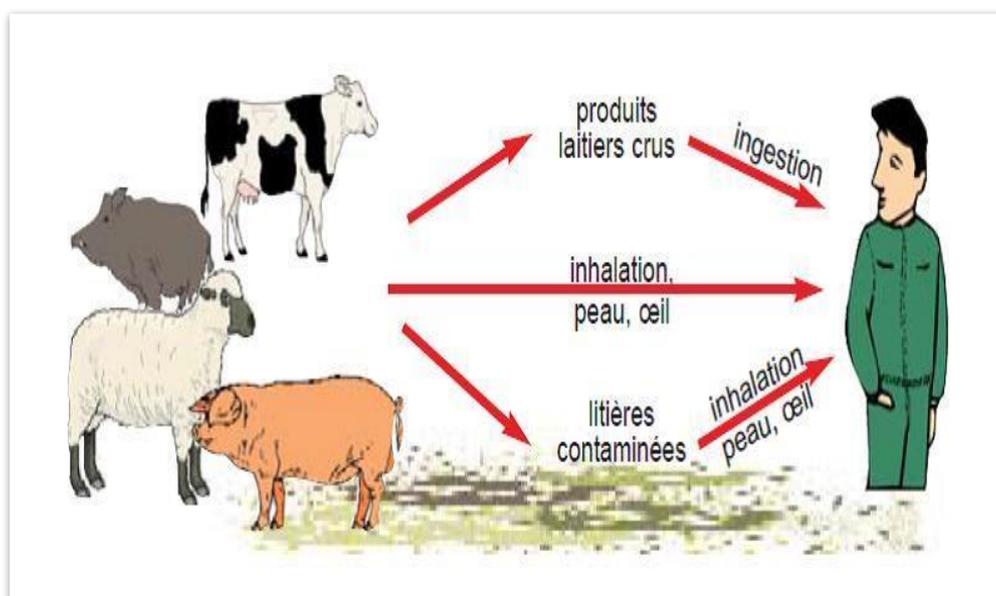


Figure 7: Transmission de la brucellose chez l'humain (INES et al., 2020)

6.3 Voies de pénétration

Il existe plusieurs voies de pénétration des brucelles:

- **Voie cutané-muqueuse** : la pénétration des germes par voie cutanée ou muqueuse est favorisée par des blessures ou des excoriations avec des animaux malades, l'inoculation cutanée se fait directement lors de la délivrance ou indirectement à partir des fumiers et des sols où les *brucelles* peuvent survivre plusieurs semaines (Palanduz et al., 2000)

- **Voie conjonctivale:** le germe traverse la muqueuse conjonctivale, à la faveur de la projection de gouttelettes virulentes provenant des giclés(Palanduz et al., 2000).
- **Voie respiratoire:** par l'inhalation des microparticules virulentes minces en suspension dans la poussière, d'aérosols contaminés d'un abattoir, lors d'un changement de litière ou au cours de transhumance (cette porte d'entrée est importante surtout dans les locaux d'élevage). Dans la poussière, *B. melitensis* comme exemple peut survivre de 15 à 44 jours(Palanduz et al., 2000).
- **Voie digestive:** c'est la voie de pénétration classique, l'infection se produit à la faveur d'ingestion des aliments contaminés : les brucelles excrétés dans un lait(atteinte de la glande mammaire) d'où de risque de contamination digestive par le lait quand le cheptel est mal surveillé(Godfroid et al., 2005).
- **Voie génitale:** la brucellose est une maladie génitale chez l'animal, elle survient suite à la saillie naturelle puisque le sperme et les sécrétions vaginales des animaux malades renferment les brucelles(Palanduz et al., 2000).

7. Signes cliniques

La symptomatologie de la brucellose ressemble à celle de beaucoup d'autres maladies fébriles, mais avec des manifestations polymorphes marquées au niveau ostéomusculaire, avec des douleurs généralisées associées à de la fatigue, à un état de prostration et de dépression profonde : classique fièvre ondulante sudoro-algique(Thomson & Sanders, 1997).

La durée d'incubation de la brucellose est habituellement de une à trois semaines, mais peut aller jusqu'à plusieurs mois. Les formes les plus fréquentes (surtout avec *B. abortus*) sont des formes mineures ressemblant à une grippe(Corbel, 1997).

Les formes symptomatiques de la maladie évoluent en 3 phases successives :

7.1 Forme aiguë septicémique (Fièvre de Malte)

Les manifestations cliniques de la phase aiguë de la brucellose sont classiquement protéiformes et peu spécifiques. Les symptômes les plus fréquents sont une fièvre, des frissons, des céphalées, des myalgies, des arthralgies, une asthénie, une anorexie, une constipation, une toux sèche. L'association d'une fièvre avec des sueurs nocturnes malodorantes (odeur de paille mouillée), des arthralgies et myalgies diffuses est plus caractéristique et correspond à la forme sudoro algique(Corbel, 1997). Des formes pseudo palustres frissonnantes sous des fièvres

en plateau pseudo typhiques peuvent se voir. L'examen clinique est souvent normal. Il peut révéler cependant des adénopathies, une splénomégalie, une hépatomégalie(**diseases , 1995**).

7.2 Forme localisée phase subaiguë

correspond à une atténuation des symptômes cliniques, qui persistent cependant, souvent de façon intermittente. Cette phase est surtout caractérisée par la possible survenue de localisations septiques secondaires, ostéoarticulaires, neurologiques, cardiaques, pulmonaires, digestives, urogénitales, cutanées(**Celli&Gorvel, 2004**).

- ostéo-articulaires, les plus fréquentes (75% des cas): polyarthrites, surtout spondylodiscites et sacro-illites de diagnostic radiologique tardif, compression médullaire ou radiculaire. Un tableau de sacro-iliite infectieuse peut s'accompagner d'une irradiation SI .Enfin, ce peut être une coxite appelée pseudo-coxalgie méditerranéenne , d'où l'intérêt du scanner et de l'IRM, (**Thomson & Sanders, 1997**).

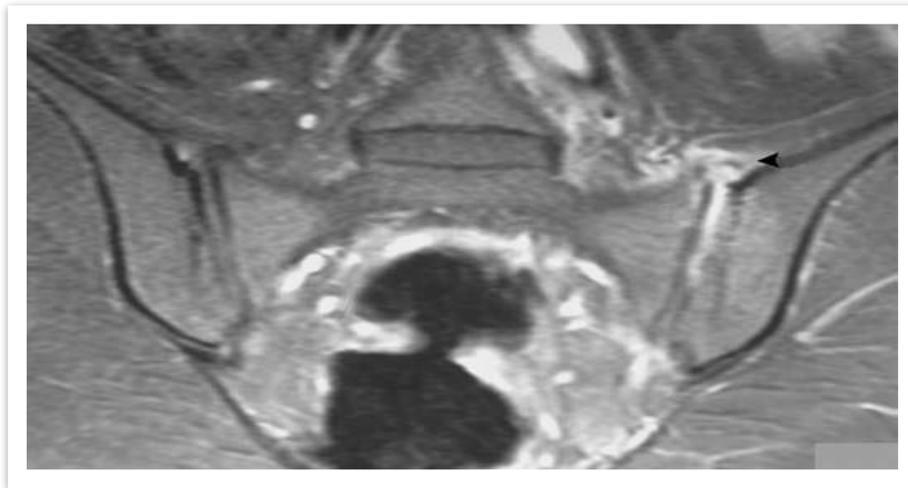


Figure 8:Sacro-iléte brucellienne gauche Aspect en imagerie par résonance magnétique (IMR)(**Thomson & Sanders, 1997**)

- localisations cardiaques Sont dominées par l'endocardite maligne caractérisée par des lésions ulcéro-végétantes entraînant un délabrement valvulaire important. Elles surviennent dans 1 à 2% des cas, habituellement sur une valvulopathie préalable et intéressent surtout la valve aortique. Les endocardites brucelliennes représentent la première cause de décès en zone d'endémie ; Les autres localisations cardiaques sont exceptionnelles, il peut s'agir de péricardite ou de myocardite(**Maurin, 2005**).

- neurologiques: méningite, méningo-encéphalite, arachnoïdite, myélite, atteinte des nerfs crâniensou périphériques, abcès cérébraux ou cérébelleux, hépatique: abcès hépatiques, hépatite granulomateuse(Maurin, 2005).
- uro-génitales: orchi-épididymite, salpingite, endométrite, abcèstubo-ovariens, pyélonéphrite. Chez la femme, on peut observer rarement un abcèstubo-ovarien, une salpingite, une endométrite ou une mammite(Maurin, 2005).

7.3 Forme chronique

Est définie de façon arbitraire par une infection active évoluant plus de six mois, avec ou sans localisation secondaire identifiable(Diseases , 1995), Elle touche surtout les personnes soumises à des contacts antigéniques fréquents. Son expression clinique est essentiellement fonctionnelle(Corbel, 1997) .C'est la patraquerie brucellienne caractérisée par une asthénie profonde, physique, psychique et sexuelle, des névralgies, des douleurs musculaires et ostéo articulaires(Maurin, 2005).Il faut tout de même rechercher des foyers quiescents ou très peuévolutifs ou des manifestations récidivantes d'allergie: Erythème noueux, hypodermite, infiltrats pulmonaires labiles, iritis ourido-cyclite, rhumatismes inflammatoires. Chez la femme enceinte, la brucellose aiguë peut provoquer un avortementou un accouchement premature (Maurin, 2005).

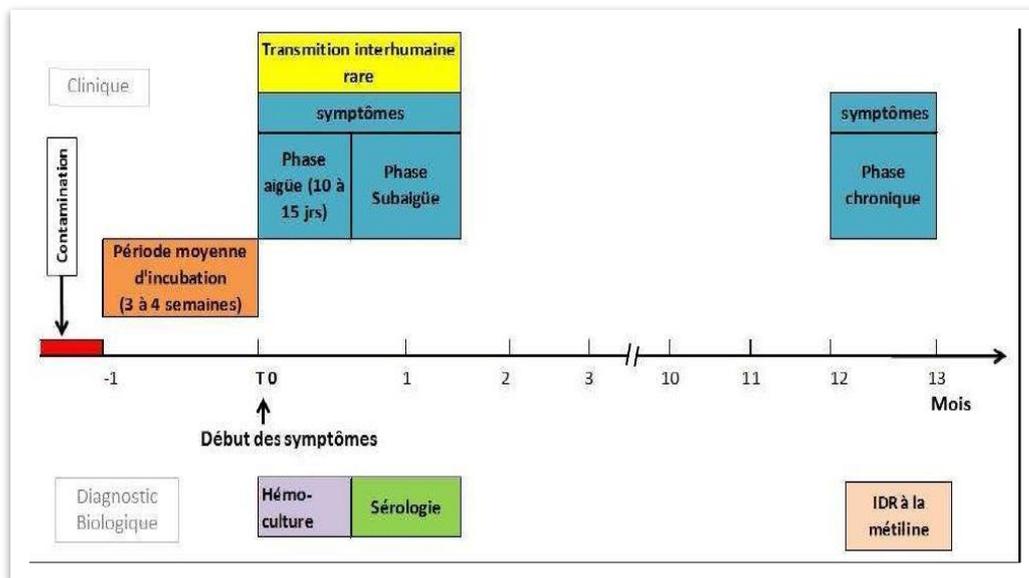


Figure 9:Présentation classique des phase de la brucellose humaine (Samartino et al., 2013)

8. Diagnostic

8.1 Diagnostic direct

8.1.1 Culture du germe

Elle se fait à partir de prélèvements sanguins, de liquide céphalo-rachidien, de pus d'abcès, de ganglions prélevés L'hémoculture est le plus souvent positive à la phase aigue, voire subaiguë de la maladie, la culture à partir de biopsie ou de pus montre des colonies transparentes convexes aérobies strictes, catalase +, oxydase +, la lecture est lente et les germes très exigeants, ce qui en limite l'intérêt(**Bodelet, 2002**).

L'isolement des *Brucella* en culture est la technique de référence pour établir un diagnostic certain de brucellose. Toute suspicion doit être signalée au laboratoire réalisant la mise en culture des prélèvements, en raison du risque élevé de contamination du personnel technique. Les cultures doivent être réalisées en laboratoire de sécurité biologique de niveau 3. La bactérie est le plus souvent isolée à partir du sang par hémoculture. Il est indispensable que le clinicien précise l'orientation clinique, afin que les flacons insérés dans des systèmes automatisés puissent être incubés plus longtemps. L'hémoculture est à peu près constamment positive dans la phase aiguë, et encore fréquemment dans la phase subaiguë focalisée. La recherche des germes n'est que très exceptionnellement positive dans les brucelloses chroniques. La recherche des brucelles peut se pratiquer à partir d'autres prélèvements (ganglion, moelle osseuse, liquide céphalo-rachidien, pus de foyer...). Ces prélèvements seront ensemencés sur gélose au sang et gélose chocolat et incubés à 37 °C sous 5 à 10 % de CO₂.

La culture est lente (> 48 heures). Les colonies lisses, translucides, non hémolytiques, à bords réguliers, de coccobacilles à Gram négatif sont aérobies strictes, catalase +, oxydase + et possèdent une uréase et une nitrateréductase(**Chakroun et al., 2007**).

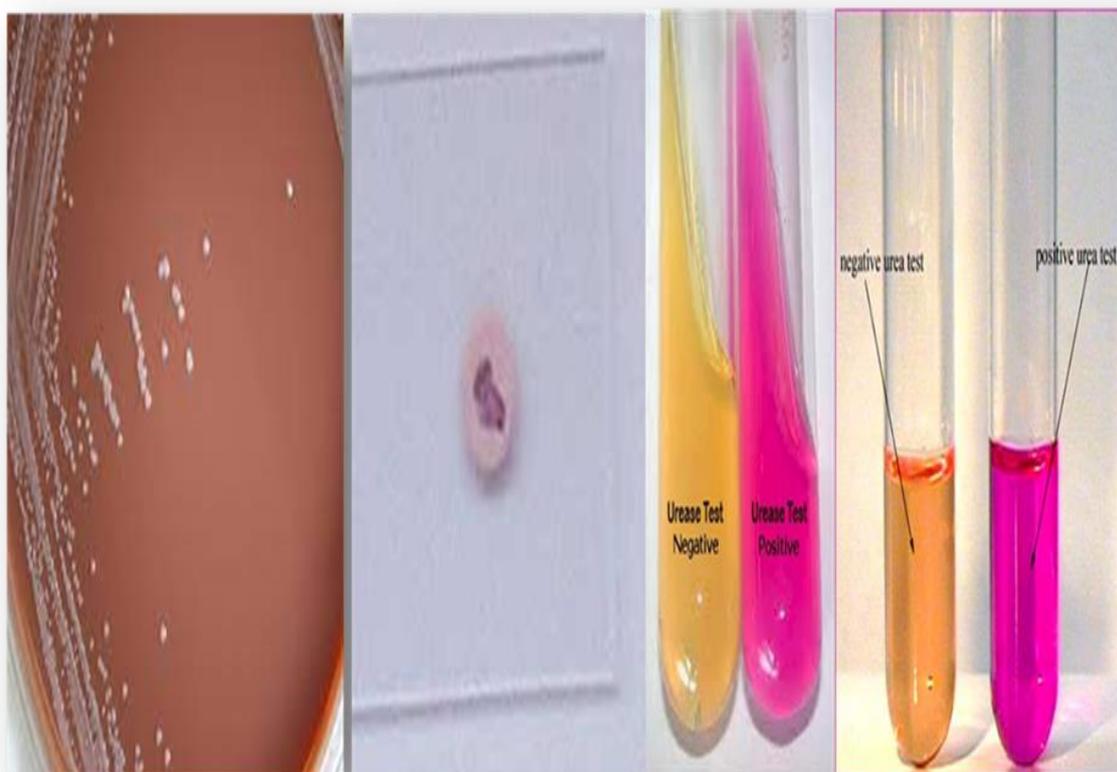


Figure 10:Culture de bactérie *Brucella*(Chakroun et al.,2007)

8.1.2 PCR

La Réaction de Polymérisation en Chaîne (PCR) est une technique sensible et spécifique réalisée à partir du sang ou du sérum à la phase aiguë bactériémique et à partir de biopsies tissulaires ou de suppurations au cours des formes focalisées de brucellose. Les principales cibles utilisées sont le gène *bcsp31*, codant pour une protéine de 31 kDa, et la séquence d'insertion IS711, dont plusieurs copies sont présentes dans le génome. La plupart des techniques sont spécifiques de genre et ne permettent pas de déterminer l'espèce en cause. Leur intérêt réside principalement dans le diagnostic aigüe en cas d'antibiothérapie empirique négative la culture et en cas de formes focalisées de brucellose, la sensibilité de la PCR se révélant supérieure à celle de la culture Diagnostic indirect (Bricker & Halling, 1994; Queipo-ortuño et al., 1997).

8.2 Diagnostic indirect

Les réactions sérologiques utilisées dans le diagnostic de la brucellose sont nombreuses, mais il existe une parenté antigénique avec d'autres germes (*Francisella tularensis*, *Yersinia*

enterocolitica O9, *Vibrio cholerae*) à l'origine de fausses réactions positives. Les IgM apparaissent les premières et sont décelées à partir du 10^{ème} jour après le début clinique de la maladie. Les IgG sont décelables ensuite, et les titres des deux classes (IgM et IgG) s'élèvent ensemble pendant la phase aiguë de la maladie. Le taux d'IgG devient alors prépondérant, surtout dans les phases tardives de l'infection aiguë (**Chakroun et al., 2007**). Dans la phase chronique, les IgM disparaissent tandis que les IgG persistent. Il est important toutefois de préciser qu'on ne peut pas différencier par la nature des anticorps la phase d'évolution de la maladie, car la cinétique des différentes classes d'anticorps n'est pas absolue et varie d'un individu à l'autre (**MOUSSA & Achraf, 2020**).

8.2.1 Séro-agglutination lente de Wright (S.A.W)

Décrite par Wright en 1897, elle fut ensuite standardisée par Renoux et Gaumont en 1966 (**Bodelet, 2002**). Cette réaction est retenue comme méthode de référence pour l'O.M.S. Elle consiste à rechercher l'agglutination des *Brucella* en présence de dilution du sérum à étudier. Elle permet d'identifier les IgM et IgG, c'est la méthode la plus précocement positive (10 ou 15^{ème} jour), permettant le diagnostic de brucellose aiguë mais se négative rapidement ; ainsi elle est souvent négative pour la brucellose subaiguë et presque toujours négative pour la brucellose chronique. Elle est considérée positive si le titre est supérieur à 1/80 (soit 100 UI), mais la présence d'agglutination pour un titre inférieur doit conduire à répéter la sérologie deux semaines plus tard pour ne pas méconnaître une brucellose débutante. L'agglutination peut conserver un titre supérieur à 1/80 pendant plus de 7 mois (**Bodelet, 2002**).

8.2.2 Épreuve à l'antigène tamponné (E.A.T) ou card-test ou encore réaction à l'antigène au rose Bengale

Le diagnostic de la brucellose peut être établi soit par l'isolement du microorganisme dans le sang ou les selles, soit par la démonstration de la présence d'anticorps spécifiques dans le sérum du patient. EAT Cette réaction d'agglutination se fait sur de petites cartes (d'oucard-test). Initialement destinées à un usage vétérinaire par Nicoletti ; elle fut introduite en France et appliquée à l'Homme. Cette réaction consiste à mettre en présence le sérum du patient et une suspension de *Brucella abortus* inactivée (par la chaleur et le phénol) et tamponnée en milieu acide (pH 3,6) (**Bauriaud et al., 1977**) qui permet de réduire l'apparition d'agglutination par les IgM et encourager les agglutinations avec les IgG, réduisant par conséquent les réactions croisées (agglutination non spécifique) (**Corbel, 1972**) (**Allan et al., 1976**) (**Nielsen, 2002**) (**Padilla Poester et al., 2014**) enfin colorée par le rose Bengale pour faciliter la lecture de

la réaction . Cet antigène est titré vis-à-vis du sérum étalon anti-*Brucella abortus*(**Bauriaud et al., 1977;Bodelet, 2002**).Elle permet la détection d'anticorps agglutinants de type IgG et IgM. La réponse est positive précocement (2 à 3 semaines) et la sensibilité de la technique est très élevée (> 95 %).(**OIE.,2018**)ILse produit une agglutination s'il existe des anticorps sériques de type IgM ou IgG. Les avantages de cette méthode sont :sa rapidité (4 minutes), sa sensibilité (91,4 à 100%), sa spécificité et enfin son utilisation pour les dépistages de masse.elle sera suivie d'un(**OIE.,2018**)SAW pour quantification si le résultat est positif. Elle est surtout utilisée pour les diagnostics de brucellose aigue et suraigüe mais aussi pour la brucellose chronique, car elle reste positive très longtemps(**Bodelet, 2002**).

8.2.3 Réaction de fixation du complément (R.F.C)

Cette réaction met en évidence la présence des IgG .Elle est donc positive plus tard mais plus longtemps que la sérologie de Wright. Elle se positive après 25 à 30 jours d'évolution, atteint un maximum vers le 3ième mois, il se produit ensuite une involution des anticorps jusqu'au 9ième mois(**Bodelet, 2002**).

C'est une réaction peu sensible et n'est plus très souvent utilisé. Il faut préciser qu'on ne peut pas différencier par la nature des anticorps la phase d'évolution de la maladie car la cinétique des différentes classes d'anticorps n'est pas absolue et varie d'un individu à l'autre. Il est donc tardivement positif et reste plus longtemps positif. Pour les sérums négatifs en agglutination et présentant des taux égaux ou supérieure à 1/10 en fixation du complément, la brucellose semble devoir être incriminée, cependant cette réaction peut être faussement positive dans les mêmes circonstances que lesérodiagnostic de Wright (**Chakroun et al.,2007**)

8.2.4 Marqueurs de l'inflammation

La vitesse de sédimentation (VS) et la protéine C réactive (CRP) sont, elles aussi, non spécifiques de l'infection brucellienne mais doivent alerter le clinicien qui doit rechercher une cause infectieuse à leur élévation(**Bodelet, 2002**).

8.2.5 Méthode ELISA

C'est une méthode immuno-enzymatique automatisée qui possède une bonne reproductibilité, une spécificité et une sensibilité très satisfaisante. Elle permet la détection des IgM, IgG et IgA(**Bodelet, 2002**).

C'est une méthode très sensible et très spécifique qui reste positive longtemps. Le test ELISA est réalisé 2 à 4 semaines après l'apparition des symptômes. En Belgique, devant un

tableau clinique titut de la biomédecine et l'immunologie moléculaire (CNR) réalise un test Elisa à deux semaines d'intervalle caractéristique, Ins pour observer une possible séroconversion ou l'augmentation du titre d'Anticorps (Alton et al., 1988).

Pour la réalisation de ce test, le LPS de *brucella* est fourni fixe sur les parois des puits des microplaques en polypropylène. Les sérums ou laits à tester sont dilués et mis à incuber Dans les puits. S'il y a des anticorps spécifiques, il se forme alors des complexes LPS/anticorps fixes sur les parois du puits. Après lavage, une immunoglobuline anti-anticorps Couplée a une enzyme est mise à incuber, et ce conjugué se fixe sur l'immun complexe. Après un deuxième lavage, le substrat de l'enzyme (tmb) est ajouté dans les puits. Si l'immun complexe est présent, l'enzyme assure la transformation du substrat en un Composé bleu, devenant jaune après blocage. L'intensité de la coloration mesure le taux D'anticorps présents dans l'échantillon. Le seuil de positivité est fixe à partir d'un échantillon De contrôle positif à introduire sur chaque microplaque (Sibille, 2006).

8.2.6 Réaction d'immunofluorescence (IF)

Elle permet la détection et le titrage des IgG et des IgM (Maurin, 2005). C'est une réaction très sensible et plus spécifique que les techniques d'agglutination. Les anticorps ainsi mis en évidence apparaissent à peine quelques jours plus tard que les agglutinines, mais persistent plus longtemps, au-delà de 18 mois. Ces anticorps sont le plus souvent présents dans la brucellose chronique (Maurin, 2005).

8.2.7 Réaction d'hypersensibilité retardée ou Intradermoréaction à la mélitine

Elle consistait en l'injection intradermique de mélitine (filtrat de culture de *Brucella*), suivie d'une lecture 48 heures après (Debeaumont et al., 2005). Si une induration et un érythème apparaissaient cela signifiait que le sujet a déjà été en contact avec le germe. Cet antigène était fabriqué par l'I.N.R.A avec beaucoup de difficultés techniques, c'est pourquoi cette dernière a décidé il ya quelques années d'en suspendre la fabrication (Bodelet, 2002). En cas de la maladie, une réaction positive qui consiste en une réaction érythémateuse et un oedème local sont observés, l'IDR est positive au cours des atteintes chroniques et en est parfois le seul signe objectif. Cette réaction est peu utilisée en absence de réactif (GUTIERREZ et al., 2006).

Tableau 4:Principales technique de diagnostic indirect et leurs caractéristiques (**Maurin, 2005**)

Réactions utilisées	Classe d'anticorps mise en évidence			Sensibilité	Spécificité	Utilisation	Remarque
	IgM	IgG	IgA				
Séroagglutination de Weight(SDW)	+++	+	+	60%	90%	Formes aiguës et dépistage	<p>Se négative rapidement</p> <ul style="list-style-type: none"> • Faux positifs (réactions croisées) • Faux négatifs (recherche d'Ac bloquants)
Epreuve à l'antigène tamponné ao rose bengale (EAT)	+	+++		80%	90%	Formes aiguës et dépistage	A faire suivre d'un SAW pour quantification si résultat positif
Fixation du complément (FC)	+	+++		60%	95%	Stade tardif et formes locales	Positif plus tardivement mais plus longtemps que les Ac agglutinants (SAW et EAT)
Immunofluorescence (IF)	Toutes selon l'antiglobuline utilisée			90%	95-100%	Tot au long de l'évolution	Se positive tôt et le reste au moins 18 mois
Intradermoréaction à la mélitine(IDR)	Exploration de l'immunité cellulaire					Formes chronique	<p>Se positive 4 semaines après le début des signes cliniques</p> <p>Distinction parfois difficile entre brucellose chronique et brucellose guérie</p>

Tableau 5:Intérêt des différentes méthodes diagnostiques de la brucellose(Maurin, 2005)

Méthode	Brucellose			Commentaire
	Aiguë	focalisée	chronique	
Culture				
Hémoculture	+++	+	-	Spécificité ~100 % identification de l'espèce et du biovar en cause
Myéloculture	+++	++	-	Intérêt not .Si antibiothérapie prialable
Culture du foyer infectieux	-	++	-	Sensibilité souvent faible
Sérologie				
EAT	+++	+	-	détecte IgG, précoce réactions croisées +++
SAW	+++	+	-	référence OMS détecte IgM + IgG réactions croisées +++
IF / ELISA	++	+++	++	détecte IgM et IgG plus tardif / SAW réactions croisées +++
Amplification génique				
PCR bcs31	++	++	-	sensible, spécifique(Queipo-ortuño et al., 1997)identification du genre
PCR IS711	++	++	-	gène multicopies détermination du biovar (AMOS PCR) (Bricker &Halling, 1994)

9. Traitement

9.1 Buts du traitement

- Faire disparaître les manifestations cliniques.

- Eviter la survenue de formes focalisées et les rechute sprécoces ou tardives(MOUSSA & Achraf, 2020a).

9.2 Moyens du traitemant

Il repose avant tout sur l’antibiothérapie(MOUSSA & Achraf, 2020a).Les foyers chronique et/ou suppurés peuvent bénéficier d’une ponction ou d’une chirurgie évacuatrice suivie d’antibiothérapie.

- Moléculesutilisées

Selon les caractéristiques des *Brucella* (bactéries intracellulaires présentes dans les monocytes et les macrophages au sein d’autophagosomes très acides), les antibiotiques utilisés doivent répondre à cescritères :

- A voir une activité in vivo (intra- et extracellulaire) et une bonne diffusion tissulaire et cellulaire.
- A voir moins de toxicité pour l’utilisation prolongée dans la prévention des rechutes(MOUSSA & Achraf, 2020a)

Tableau 6: Antibiotique actifs in vitro et efficacités in vivosur *Brucellaspp*(MOUSSA & Achraf, 2020)

Famillesd’antibiotiques actives in vitro	Efficacité in vivo	Molécules à utiliser
Bêtalactamines	+	Pénicilline A, céphalosporines de 3ème génération (céfotaxime, ceftriaxone),imipénème
Macrolides	+	Azithromycine, érythromycine
Chloramphénicol	+	Chloramphénicol
Sulfamides	Va	Cotrimoxazole
Aminosides	+++	Gentamicine b ; streptomycine b;tobramycine
Tétracyclines	++++	Doxycycline b
Rifampicine	+++	Rifampicine b
Fluoroquinolones	++	Ciprofloxacin b,ofloxacin

Va : variable en fonction des espèces : Antibiotiquesrecommandés par l’Organisation mondiale de la santé.

Les tétracyclines et la rifampicine restent le traitement de base au regard de leur activité sur *brucella spp.* Une association avec les aminosides est souvent indiquée car même si peu diffusibles en intracellulaire, ils sont très actifs sur les bactéries circulantes. Cette association est celle qui réduit le plus le taux de rechute. Le cotrimoxazole et les fluoroquinolones sont considérés comme des antibiotiques de réserve (MOUSSA & Achraf, 2020a)

9.3 Traitement varie suivant la période clinique

9.3.1 Brucellose aiguë et subaiguë non focalisée

- Bithérapie associant doxycycline 200 mg/j per os pendant 6 semaines + streptomycine 1g/j en IM pendant 2 à 3 semaines ; doxycycline 200 mg/j + rifampicine 600 à 900 mg/j pendant 6 semaines; rifampicine 900 mg/j + fluoroquinolone (ofloxacin, ciprofloxacin) 400 mg/ pendant 6 semaines. L'association doxycycline + rifampicine est la plus classique Quel que soit le schéma prescrit, la durée du traitement est de 6 semaines au minimum, (Maurin, 2005).
- Alternatives - cotrimoxazole + rifampicine chez la femme enceinte (doxycycline contre-indiquée), - cotrimoxazole + gentamycine chez l'enfant de moins de 8 ans (doxycycline contre-indiquée) (Maurin, 2005).

9.3.2 Brucellose aiguë ou subaiguë focalisée

Mêmes antibiotiques, mais durée du traitement prolongée de 3 mois minimum. Une trithérapie par doxycycline + rifampicine + aminoglycoside (gentamycine) peut être discutée selon la symptomatologie. Un traitement chirurgical est éventuellement associé au traitement antibiotique (Maurin, 2005).

Tableau 7: les molécules ,leurs dosages et leurs effets indésirable(MOUSSA & Achraf, 2020)

Molécules	Dosage adulte	Dosage pédiatrique	Insuffisance rénale	Insuffisance hépatocellulaire	Effets indésirables
DOXYCYCLINE	100 mg tous les 12h	2.2–4.4 mg/kg3 tous les 12h (>8 ans)	Pas de changement	Pas de changement	Vertiges, céphalées, photo-sensitivité , nausées ,diarrhées, anémie hémolytique et hépatotoxicité
RIFAMPICINE	600 à 900 mg tous les 12h	20 mg/kg (ne pas dépasser 600mg par jour)	Pas de changement	Modérée:précaution Sévère : éviter	Brûlures d'estomac, dyspepsie, anorexie, nausées, flatulences, crampes, dysfonctionnement du foie, jaunisse
STREPTOMYCINE	15mg/kg IM par 24h ou 1g (2 à 3 semaines)	20–40 mg/kg (ne pas dépasser 1 g/jr)	Nécessaire	Pas de changement	Nausées, vomissements, vertiges, paresthésies du visage, éruptions cutanées, fièvre, urticaire, angioœdème, éosinophilie
TRIMETHOPRIM ET SULFAMETHOXAZOLE (TMP-SMX) (BACTRIM)	(160 mg /800 mg tous les 12h	8–12 mg/kg tous les 12 heures	Nécessaire	Pas de changement	Nausées, vomissements, anorexie, éruptions cutanées, urticaire
GENTAMICINE	2 mg/kg tous les 8h ou 5 mg/kg /24h ou 240 mg /24h	2.5 mg/kg tous les 12h IM/IV	Nécessaire	Pas de changement	Néphrotoxicité, étourdissements, vertiges, acouphènes, perte d'audition, engourdissements, picotements de la peau, contractions musculaires, convulsions

10. Prophylaxie

La meilleure prophylaxie collective de la brucellose humaine correspond au contrôle de l'infection chez les animaux d'élevage, principalement bovins, ovins et caprins (**Garin-Bastuji&Delcueillerie, 2001**). Ce contrôle est à la fois médical (vaccination) et sanitaire (dépistage et abattage des animaux infectés). La prophylaxie vaccinale repose sur l'utilisation de vaccins vivants atténués(**Garin-Bastuji&Delcueillerie, 2001**).

En France, la brucellose animale a été considérablement réduite grâce à la vaccination, rendue obligatoire en 1975 pour les bovins, en 1977 pour les caprins, et en 1981 pour les ovins (**Garin-Bastuji&Delcueillerie, 2001**) Cette vaccination n'est plus obligatoire actuellement, et a été remplacée par le dépistage sérologique des animaux infectés et leur abattage. La prophylaxie de la brucellose humaine correspond également au contrôle des infections d'origine alimentaire, et notamment à la pasteurisation du lait. Il existe également des mesures spécifiques de protection chez les personnes exposées professionnellement. Sur le plan individuel, il existe peu de recommandations concernant la prise en charge d'un patient après exposition avérée et souvent accidentelle au risque de brucellose. Ainsi, l'administration prophylactique de tétracycline seule a été proposée en cas d'exposition vaccinale accidentelle, qui survient le plus souvent chez des éleveurs ou vétérinaires. Plus récemment, l'administration prophylactique de doxycycline (200 mg/j) à la rifampicine (600 mg/j) pendant au moins trois semaines a été recommandée en cas d'exposition accidentelle du personnel de laboratoire, notamment lors de la manipulation de cultures sans précautions adaptées . (**Sophie et al.,2004**)Le cotrimoxazole (160/800 mg × 2 fois/jour de triméthoprimé–sulfaméthoxazole) est préconisé pendant trois semaines chez la femme enceinte. Dans tous les cas, un suivi sérologique prolongé (3 mois minimum) est recommandé. Il n'existe pas à ce jour de vaccin efficace et bien toléré chez l'homme 33 et l'utilisation des vaccins animaux peut induire une brucellose liée à la souche vaccinale(**Pappagianis et al., n.d.;Spink& Thompson, 1953**).

PARTIE

EXPERIMENTALE

1 Matériel et Méthodes

1.1 Contexte et cadre de l'étude

La brucellose est une maladie chronique qui dans la plupart des cas est inapparente, causée par un petit bacille appelé *Brucella*, il peut infecter les animaux et l'Homme (**Bezzaoucha A ,2004**). La transmission de l'animal à l'homme se fait le plus souvent par contact direct avec les produits d'animaux infectés urine, lait, sang, sécrétions vaginales, placenta, fœtus provenant d'avortement (**Kunda et al., 2007**). La transmission directe par des objets contaminés par ces mêmes produits est également possible (**BezzaouchaA , 2004**).

En Algérie, les cas de brucellose humaine ont été fréquemment signalés dans différentes régions de pays, malgré les efforts de l'état pour éradiquer cette maladie chez les animaux, source potentielle de contamination humaine. A cet effet, nous avons réalisé cette étude transversale pour :

- Estimer la séroprévalence apparente des anticorps anti –*Brucella* spp. chez l'Homme dans la région de Tébessa, via l'utilisation de l'épreuve de l'antigène tamponné - EAT (test de rose bengale).
- Étudier une éventuelle association statistique entre la séropositivité individuelle avec certains facteurs de risque.
- Éstimer le taux de prévalence réelle et les performances de test utilisé, en utilisant un modèle statsistique.

1.2 Présentation de la région d'étude

1.2.1 Situation géographique

La wilaya de Tébessa se situe au Nord-est de l'Algérie, avec une superficie de 13.878 km², c'est une zone qui regroupe un vaste étendu steppique de notre pays. Limité au Nord par la Wilaya de Souk-Ahras, au Sud par la Wilaya d'Oued souf, l'Ouest par la Wilaya d'Oum Elbouaghi et khenchela et à l'Est par la république tunisienne sur 300 km de frontière (**Figure 11**).

1.2.2 Climat

1.2.2.1 Etages bioclimatiques

La région d'étude fait partie du haut plateau tellien de l'étage bioclimatique semi-aride, caractérisée par un hiver froid et un été très chaud avec une température moyenne 16.05°C, avec un maximum au mois de juillet de 25.9°C et minimum au mois de janvier 6.21°C. cette

wilaya englobe 28 communes, encadrées par douze dairates. La superficie totale de la wilaya se divise en quatre groupes homogènes du côté des données climatiques, édaphiques et du couvert végétal. Elle se distingue par quatre étages bioclimatiques.

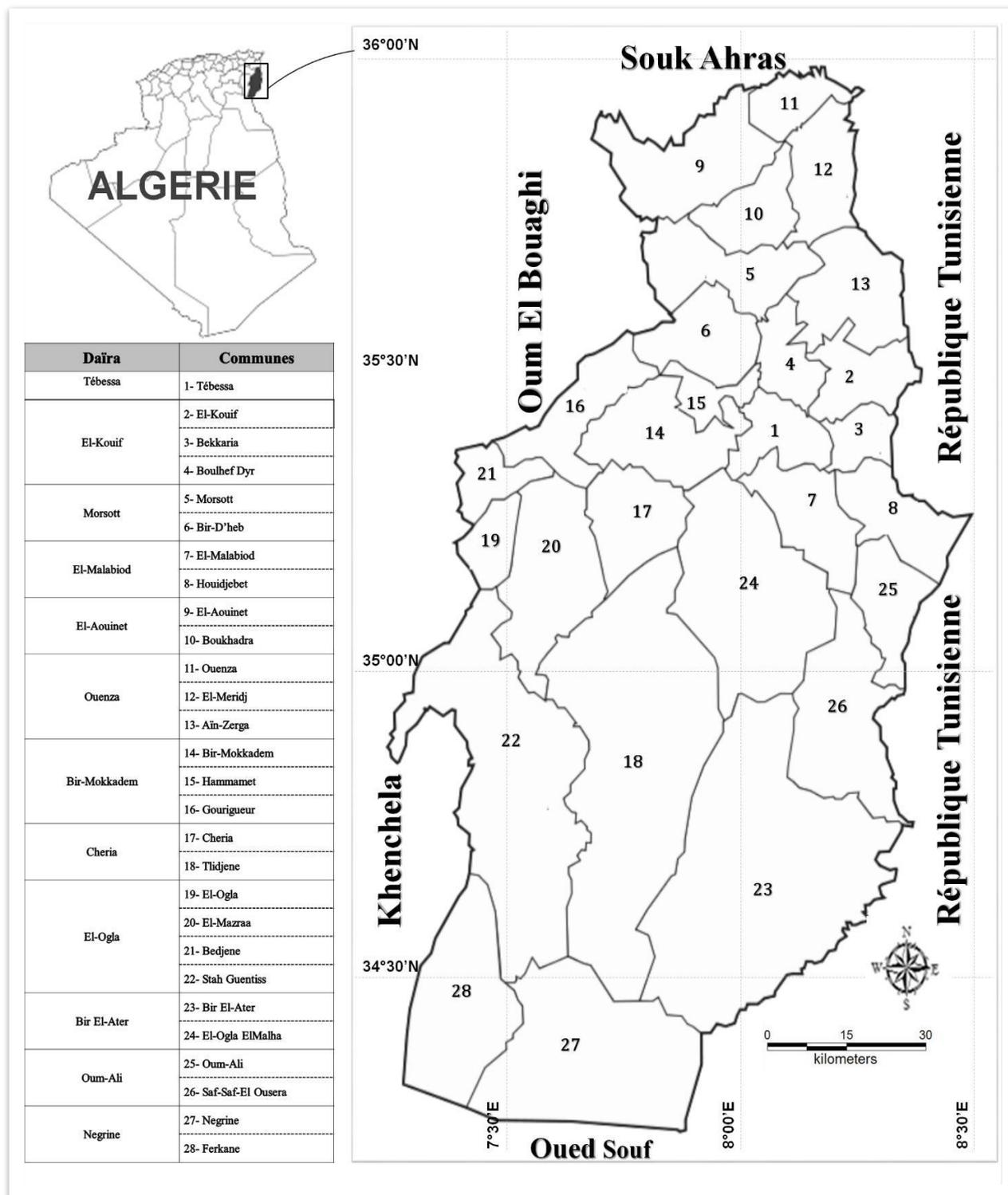


Figure 11: Carte représentative de la localisation géographique et l'organisation administrative de la wilaya de Tébessa.

- **Le Sub- humide** (400 à 500 mm/an) très peu étendu il couvre que quelques ilots limités aux sommets de quelques reliefs (Djebel-Serdies et Djebel-Bouroumane).
- **Le Semi-aride** (300 à 400 mm/an) représenté par les sous étages frais et froid couvre toute la partie Nord de la Wilaya.
- **Le Sub-Aride** (200 à 300 mm/an) couvre les plateaux steppiques de Oum-Ali, SafSaf-El-Ouesra, Thlidjene et Bir El-Ater.
- **L'Arde ou saharien doux** (-200 mm/an), commence et s'étend au-delà de L'Atlas saharien et couvre les plateaux de Negrine et Ferkane.

1.3 Conception d'étude

Notre travail est défini comme une étude transversale, elle était réalisé dans six lieux différents : Polyclinique MANTOURI bachir-Tebessa, Établissement Hospitalier Tijani HADDAM -Bir el Ater, Établissement public de santé de proximité Hay el Djabal -Bir el Ater, Établissement Hospitalier Boughrara FOUAD –Ouenza, Établissement Hospitalier - El Aouinet, Établissement public de santé de proximité Rebei AEBID -El Aouinet et dans des pharmacies privée située à la commune de Cherai et el Hammamet .

Cette étude réalisée dans deux périodes différentes du October 2021 au December 2021 et du Mars 2022 à Avril 2022 . Elle a été menée sur un échantillon de 488 patients, dont toutes les personnes résidaient ou séjournait à la wilaya de Tébesa au cours de la période d'étude. Une investigation ainsi qu'une collecte de données ont été réalisées autour de chaque cas signalé de brucellose et aussi quelques cas non signalés (non malades).

Les prélèvements sanguins (**Figure 12**) ont été réalisés au niveau de laboratoire et nous avons utilisé ces sérums (**Figure 13**) après la réalisation des analyses demandés par les cliniciens. Ainsi, nous avons aussi récolté certaines informations, en suivant un questionnaire simple et pré-synthétisé (**Annexe 01**).

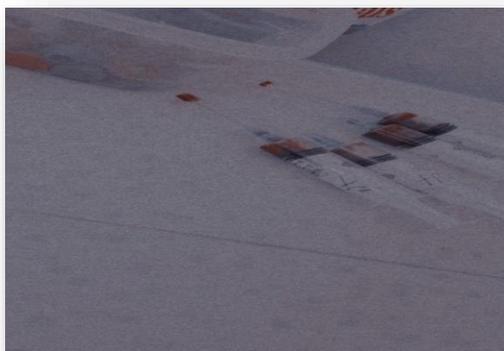


Figure 12: Prélèvements sanguins



Figure 13: sang prélevé et centrifugé dans des tubes sec

1.4 Population d'étude

La présente étude inclus 488 sujets ; dont

- 177 femmes présentent au niveau de Service de Médecine de femme (M.F) ; Service de Gynécologie (GYN) ; Service de Poste Opération (P.O.P) ; Service de Médecine général (M.G) et Service de Médecine traitant (M.T),
- Cinq femmes présentent au niveau de pharmacie privée Nouijm Boudjemaa – Cherai,
- 26 femmes présentent au niveau de laboratoire privée El-Hikma pour l'analyses médicales – cherai,
- Deux femmes présentent au niveau de pharmacie privée Gamadi Henda- EL Hammamet,
- 20 enfants présentent au niveau de Service de pédiatrie (Ped) et de Service Médical d'Urgence et de Réanimation (M.U.R),
- 226 hommes adultes présentent au niveau de Service Médecine traitant (M.T), Service de Médecine général (M.G) et Service Médical d'Urgence et de Réanimation (M.U.R),
- Quatre hommes présentent au niveau de pharmacie privée Nouijm Boudjemaa–Cherai, et
- 28 hommes présentent au niveau de laboratoire privée El-Hikma pour l'analyses médicales- Cherai.

1.5 Méthode sérologique

Tous les sérums obtenus ont été testé via un test EAT, un kit Rose Bengale[®] fabriqué par **SPINREACT,S.A./S.A.U** Ctra.Santa Coloma, 7 E-17176 SANT ESTEVE DE BAS (GI) ESPAGNE. Nous avons utilisé le LOT 050719B REF 1200901 ayant une date d'expiration en Août 2022.

1.5.1 Description, Principe et Caractéristique

La Rose de Bengale est une technique d'agglutination sur lame visant à la détection qualitative et semi-quantitative d'anticorps anti-*Brucella* dans le sérum humain. La suspension bactérienne est colorée et agglutinée avec des anticorps IgG ou IgM présents dans le sérum du patient.

Le réactif, compte tenu de sa formulation dans un tampon de pH acide, est capable de réagir avec des anticorps IgG ou IgM, c'est pourquoi il sera très utile au diagnostic d'individus

en phase chronique de la maladie, lesquels présentent un niveau élevé d'anticorps IgG, difficiles à détecter par la méthode traditionnelle d'agglutination avec tube (Wright).

Dans la méthode qualitative ; une réaction positive se traduit, après une rotation lente de la lame, l'agglutination est visible macroscopiquement (à l'oeil nu), dans un temps n'excédant pas quatre minutes. Cela, indique la présence d'un niveau significatif d'anticorps dirigés contre *Brucella* (titre : ≥ 50 UI/ml). Cependant, L'absence d'agglutination est un résultat négatif et indique l'absence de niveau significatif d'anticorps (titre : <50 UI/ml d'après le prospectus). Un témoin positif et un témoin négatif sont systématiquement utilisés dans chacune des séries de réactions. La limite de sensibilité est de 25 UI/ml.

1.6 Réactifs

Le kit utilisé a des valeurs intrinsèques déclarées par le fabricant : 100% pour la sensibilité du diagnostic et 98 % pour la spécificité du diagnostic.

Le kit commercialisé contient (**Figure 14**):

- Le réactif RB, Suspension bactérienne *Brucella abortus* souche S99, dans Tampon Lactate 1 mol/L, phénol 5 g/L, pH 3,6 (2,5 mL).
- Le kit fourni également : un "Contrôle Négatif" - bouchon bleu, sérum animal. et un "Contrôle Positif" - bouchon rouge, sérum animal avec un contenu d'anticorps anti-*Brucella* ≥ 50 UI/mL. Conservateur
- Plaques jetables.

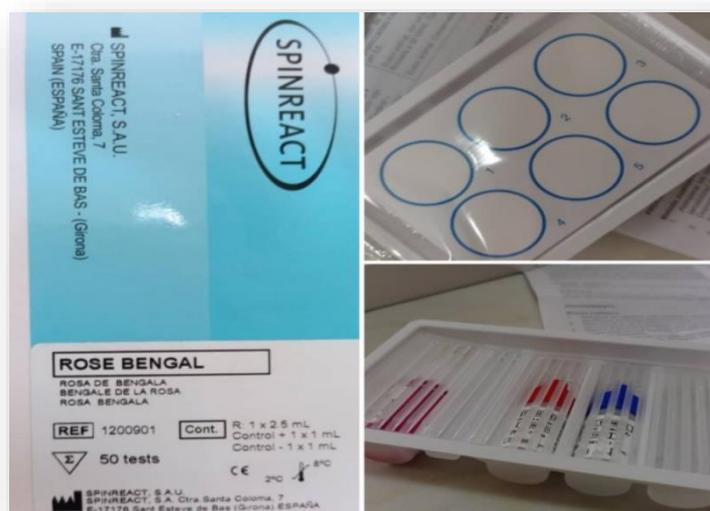


Figure 14: Kit ROSE DE BENGALE

1.6.1 Autres matériels et réactifs

- Tubes à usage unique.
- Gants à usage unique.
- Pipettes réglables ou fixes, pouvant mesurer et délivrer 50 µl.
- Support de tubes.
- Papier absorbant.
- Eau distillée.
- Centrifugeuse.
- Agitateur mécanique rotatif à vitesse réglable à 80-100 r.p.m.
- Agitateur Vortex.

1.6.2 Protocole opératoire standard du test EAT

1.6.2.1 Méthode qualitative (Figure 15)

1. Mettre le réactif et les échantillons à température ambiante (**étape A**). La sensibilité de l'essai diminue à faibles températures.
2. Déposer 50 µL de l'échantillon à tester (**étape B & C**) et une goutte de chaque contrôle Positif et Négatif, sur différents cercles d'une lame (**étape D & E**).

NB :

- ✓ Il est recommandé d'utiliser le contrôle positif et négatif pour contrôler la fonctionnalité du réactif, ainsi que le modèle de comparaison pour l'interprétation des résultats.
 - ✓ Tout résultat autre que le résultat qui donne le contrôle négatif est considéré comme positif.
3. Mélanger le réactif de RB vigoureusement ou avec l'agitateur vortex avant emploi. Déposer une goutte (50 µL) près de chacune des gouttes précédentes (**étape F & G**).
 4. Mélanger les gouttes avec un bâtonnet en tâchant d'étaler le mélange sur toute la surface intérieure du cercle. Employer des bâtonnets différents pour chaque échantillon (**étape H**).

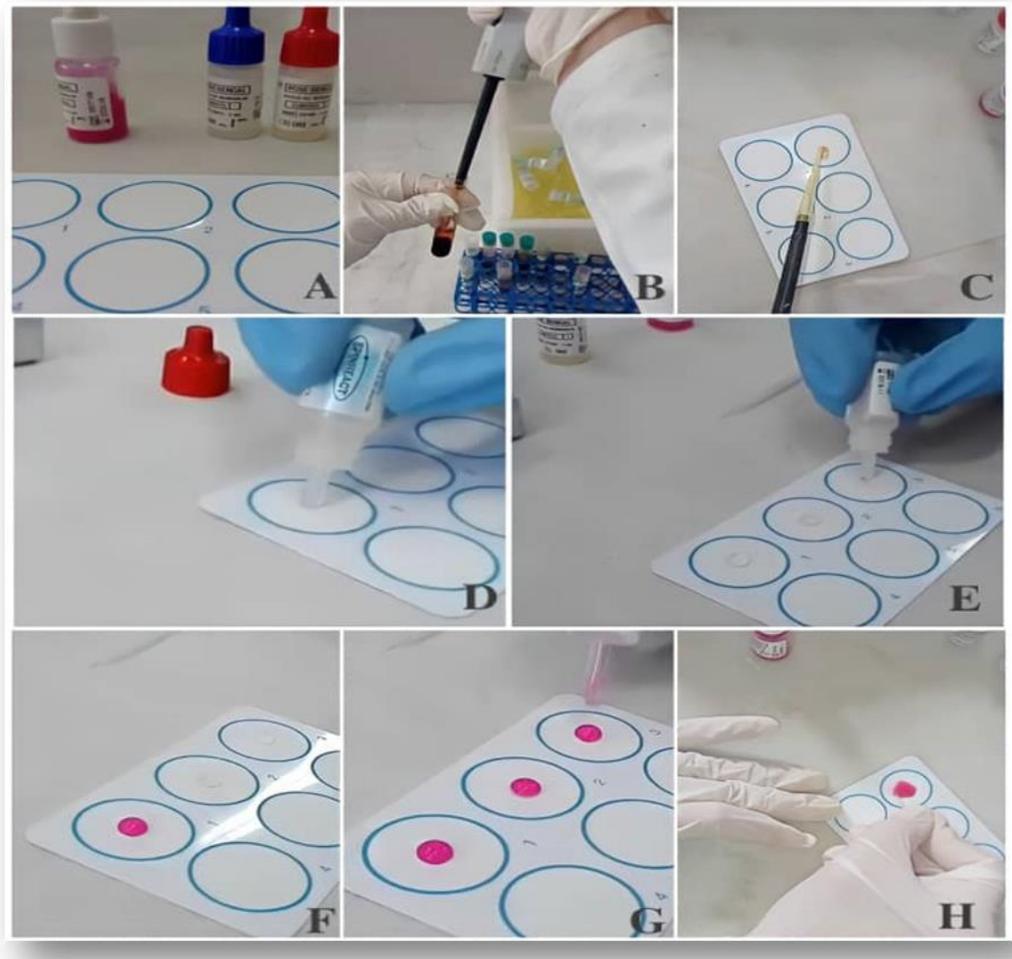


Figure 15: Etapes de la méthode qualitatif

5. Placer la lame sur un agitateur rotatif à 80 – 100 r.p.m. pendant 4 minutes (**Figure 16**).
L'excès de temps d'agitation peut causer l'apparition de faux positifs.



Figure 16 : Résultat après 4 min d'agitation.

1.6.2.2 Méthode semi-quantitative

- Réaliser des dilutions doubles de l'échantillon dans une solution saline 9 g/L.
- Procéder pour chaque dilution comme dans l'essai qualitatif.

1.6.2.3 Lecture et interprétation

Examiner macroscopiquement la présence ou l'absence d'agglutination immédiatement après avoir retiré la lame de l'agitateur. La présence d'agglutination indique une concentration d'anticorps anti-*Brucella* égale ou supérieure à 25 UI/mL. Dans la méthode semi-quantitative, le titre est défini comme la plus grande dilution qui donne un résultat positif.

La Lecture et l'interprétation après 4 minutes, est comme suite :

- Agglutinats en 4 minutes (+) ; formation nette de microagglutinats.
- Agglutinats en 3 minutes (++) ; c'est une agglutination incomplète avec agglutinats de taille moyenne.
- Agglutinats en 2 minutes (+++) ; c'est une agglutination presque complète ; gros-agglutination.
- Agglutinats en une minute (++++) ; c'est une agglutination totale.
- L'absence d'agglutinats traduit une réaction négative (-).

1.7 Organisation, présentation graphique et analyse des données

Après avoir analysé les sérums, nous avons procédé à l'organisation (**calcul de prévalence individuelle apparente et intervalle de confiance**), la présentation graphique (**Tableaux, Cercles et Diagrammes**) et l'analyse statistique de résultats, pour analyser l'association entre la séropositivité et cinq facteurs potentiellement de risque.

1.7.1 Calcul de taux de prévalence apparente et l'intervalle de confiance

Le taux de prévalence individuelle apparente (**PA**) est le rapport entre le nombre de sujets testés positifs par le test EAT sur le nombre total de sujets testés (**équation 01**) :

$$PA = \frac{\text{Nombre de sujets testés positifs}}{\text{Nombre de sujets testés}} \dots \dots \dots (1)$$

L'intervalles de confiance à 95% de prévalence apparente a été établi à partir de la formule suivante : $IC = PA \pm 1.96 \sqrt{\frac{PA \times qA}{n}}$; D'où :*.PA : La prévalence apparente, *.qA = (1-PA) et *. n: La taille de l'échantillon.

1.7.2 Analyse statistique pour les facteurs de risque

Après avoir collecter et organiser nos données, nous avons utilisés en première étape une analyse univariable pour analyser l'association statistique entre la variable dépendante (séropositivité individuelle) et chacune de cinq variables explicatives (Sexe, Âge, Commune, Examen clinique et Traitement), le test de khi-deux a été adopté pour analyser l'association statistique. En deuxième étape, chaque variable indépendante a une valeur $p \leq 0.10$ en première étape, a été soumis à un modèle de régression logistique multivariable.

Les données ont été organisées dans des tableaux croisés et présentées graphiquement par l'utilisation du logiciel Microsoft Excel 2016. L'analyse statistique s'est effectuée à l'aide du logiciel SPSS 26.

1.7.3 Estimation de prévalence réelle, paramètres intrinsèques et paramètres extrinsèques de test utilisé.

Dans cette étape, nous avons utilisé simultanément les résultats de trois tests, dont deux tests biologiques (EAT et test de Wright) avec les résultats de l'examen clinique. Les résultats du 488 patients, obtenus par les trois tests étudiés doivent être combinés avec une méthode statistique pour bien estimer l'exactitude des tests de diagnostic utilisés (paramètres intrinsèques et extrinsèques) et la valeur de prévalence réelle.

Un modèle statistique d'analyse des classes latentes par approche bayésienne (MACLAB) est une méthode probabiliste permet de combiner différentes sources d'informations intégrant les résultats combinés de plusieurs tests sérologiques d'un grand nombre d'individus testés avec des informations d'experts (informations *a priori*) sur la sensibilités et la spécificités des tests utilisés, à fin d'estimer la sensibilité et la spécificité des tests évalués, ainsi que la prévalence réelle (*a posteriori*) de la maladie dans l'échantillon étudié (Berkvens et al., 2006) (Breiding, 2014) (Cheung et al., 2021).

Pour le premier test (T_1), de sensibilité Se_1 et de spécificité Sp_1 , la probabilité d'obtenir un résultat positif chez un individu est égale à la somme de la probabilité d'obtenir un résultat positif chez un individu atteint (*Diagnostic*⁺, M^+) ou «Vrai positif» $P(T_1^+ | M_1^+)$ et de la probabilité d'obtenir un résultat positif chez un individu indemne (*Diagnostic*⁺, M^-) ou « faux positif » $P(T_1^+ | M_1^-)$ (Figure 17).

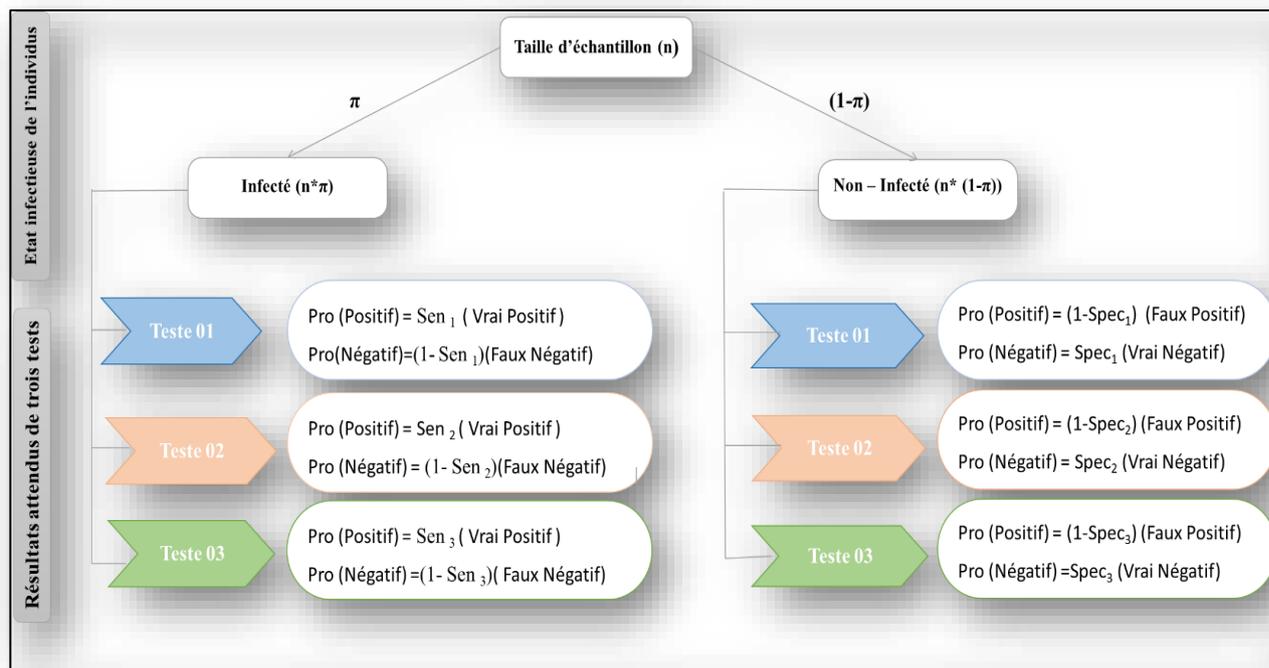


Figure 17 : Les résultats attendus pour les trois tests utilisés

A l'aide de la formule de Bayes (**Bayes., 1763**), les probabilités de survenue d'un résultat positif ou d'un résultat négatif peuvent être écrites comme des fonctions des caractéristiques intrinsèques du test (Se_1 et Sp_1) et de la prévalence de la maladie au sein du groupe étudié ($prev$) :

$$P(T_1^+) = P(T_1^+|M_1^+) + P(T_1^+|M_1^-) \text{ (vrai positif + faux positif)}$$

$$P(T_1^+) = prev * Se_1 + (1 - prev)(1 - Sp_1)$$

De la même manière, la probabilité d'obtenir un résultat négatif chez un individu est égale à la somme de la probabilité d'obtenir un résultat négatif chez un individu indemne ou "vrai négatif" $P(T_1^-|M_1^-)$ et de la probabilité d'obtenir un résultat négatif chez un individu infecté "faux négatif" $P(T_1^-|M_1^+)$:

$$P(T_1^-) = P(T_1^-|M_1^-) + P(T_1^-|M_1^+) \text{ (vrai négatif + faux négatif)}$$

$$P(T_1^-) = prev * Sp_1 + (1 - prev)(1 - Se_1)$$

Les probabilités d'obtenir un résultat positif ou négatif au deuxième et troisième test (T_2 et T_3) sont définies de même manière :

$$P(T_2^+) = prev * Se_2 + (1 - prev)(1 - Sp_2)$$

$$P(T_2^-) = prev * Sp_2 + (1 - prev)(1 - Se_2)$$

$$P(T_3^+) = prev * Se_3 + (1 - prev)(1 - Sp_3)$$

$$P(T_3^-) = prev * Sp_3 + (1 - prev)(1 - Se_3)$$

Huit profils de diagnostic possibles (attendus) après la combinaison des résultats croisés de trois tests de diagnostic pour plusieurs individus, lesquels :

$$P(T_1^-; T_2^-; T_3^-) = prev (1 - Se_1)(1 - Se_2)(1 - Se_3) + (1 - prev)Sp_1Sp_2Sp_3$$

$$P(T_1^-; T_2^-; T_3^+) = prev (1 - Se_1)(1 - Se_2)Se_3 + (1 - prev)Sp_1Sp_2(1 - Sp_3)$$

$$P(T_1^-; T_2^+; T_3^+) = prev (1 - Se_1)Se_2Se_3 + (1 - prev)Sp_1(1 - Sp_2)(1 - Sp_3)$$

$$P(T_1^-; T_2^+; T_3^-) = prev (1 - Se_1)Se_2(1 - Se_3) + (1 - prev)Sp_1(1 - Sp_2)Sp_3$$

$$P(T_1^+; T_2^-; T_3^-) = prev Se_1(1 - Se_2)(1 - Se_3) + (1 - prev)(1 - Sp_1)Sp_2Sp_3$$

$$P(T_1^+; T_2^+; T_3^-) = prev Se_1Se_2(1 - Se_3) + (1 - prev)(1 - Sp_1)(1 - Sp_2)Sp_3$$

$$P(T_1^+; T_2^-; T_3^+) = prev Se_1(1 - Se_2)Se_3 + (1 - prev)(1 - Sp_1)Sp_2(1 - Sp_3)$$

$$P(T_1^+; T_2^+; T_3^+) = prev Se_1Se_2Se_3 + (1 - prev)(1 - Sp_1)(1 - Sp_2)(1 - Sp_3)$$

L'utilisation des programmes de compte (R et WinBUGS) disponibles sur le serveur central de l'application Web (<http://mice.tropmedres.ac>) permet de calculer les sept paramètres de ce modèle multi-facteurs (Prévalence, Sensibilité et Spécificité de chacun de trois tests), il permet également le calcul de la valeur prédictive positive (**VPP**) et de la valeur prédictive négative (**VPN**) pour chaque test.

1.7.3.1 Calcul des valeurs prédictives positives (VPP) et négatives (VPN)

La valeur prédictive positive (**VPP**) et la valeur prédictive négative (**VPN**) de chacun de test utilisé, ont été calculés à l'aide des estimations postérieures de la sensibilité (*Se*), la spécificité (*Sp*) et de la séroprévalence (*pr*) :

$$VPP = \frac{Se * pr}{(Se * pr) + (1 - Sp) * (1 - pr)}$$

$$VPN = \frac{Sp * (1 - pr)}{(Sp * (1 - pr)) + (1 - Se) * pr}$$

2 Résultats

2.1 Taux de séroprévalence individuelle apparente

L'analyse des 488 sérums par la technique EAT a révélé 168 sérums positifs à la présence des anticorps anti-*Brucella*, soit un taux de séroprévalence apparente de 34.43% (IC 95% :30.21 - 38.64) (Figure 18). Par ailleurs, 320 prélèvements ont été testés négatifs.

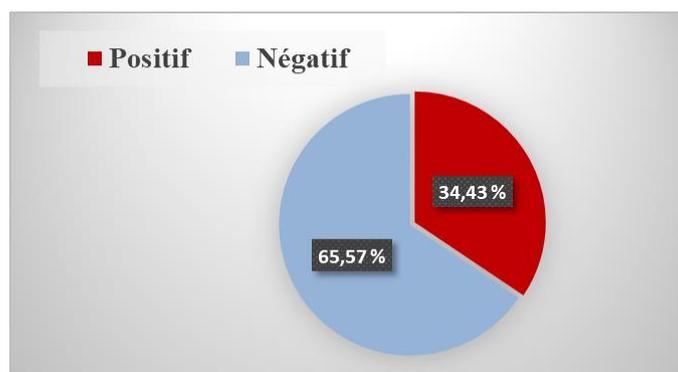


Figure 18:Taux de séroprévalence apparente

Le **tableau 8** représente la distribution des cas échantillonnés et testés séropositifs dans 16 communes, avec deux cas d'origine hors wilaya (**Laghouat & Djelfa**).

Tableau 8 : Distribution des cas selon l'adresse

Commune	Nombre de cas testé	Nombre de cas séropositifs (%)	Commune	Nombre de cas testé	Nombre de cas séropositifs (%)
Tébessa	83	25 (30.12)	Ain-Zerga	30	8 (26.67)
Bekkaria	11	9 (81.82)	Hammamet	8	6 (75)
Morsott	16	5 (31.25)	Cheria	57	41 (71.93)
El-Malabiod	2	1 (50)	Bir El-Ater	85	31 (36.48)
Houdjebet	1	0 (0)	El-OglaElMalha	22	7 (31.82)
El-Aouinet	47	6 (12.77)	Oum-Ali	20	7 (35)
Boukhadra	19	6 (31.58)	Saf-Saf-El Ousera	17	3 (17.65)
Ouenza	43	6 (13.95)	Hors Wilaya-Laghouat	1	1 (100)
El-Meridj	25	5 (20)	Hors Wilaya - Djelfa	1	1 (100)

2.2 Distribution des résultats selon les facteurs de risque putatifs

2.2.1 Distribution des cas selon l'âge

Durant la période d'étude, nous avons interrogé et analysé les sérums de 488 sujets résidants au niveau de la wilaya de Tébessa. Après la division des individus échantillonnés en

4 classes d'âge (**classe 1: [4-14[**) ; (**classe 2 :[15-30[**) ; (**classe 3 : [30-60[**) ; (**classe4 : ≥ 60**) ; il ressort de notre résultats que (**Tableau 9 & figure 19. A**) :

Tableau 9 :Distribution des cas selon la classe l'âge

Classe d'âge (ans)	[4 - 14[[15 - 30[[30 - 60[≥ 60
Nombre de cas testé	20	133	264	71
Nombre de cas positif (%)	9 (45)	45 (33.83)	84 (31.82)	30 (42.25)

2.2.2 Distribution des cas selon le sexe

Pour les 488 sérums testés ; 220 sérums de sexe féminin, dont 74 sérums ont été séropositives (33,64 %). Cependant, 94 sujets testés positifs (35,07 %) parmi les 268 sérums du sexe masculin (**Tableau 10 & Figure 19. B**).

Tableau 10: Distribution des cas selon le sexe

Sexe	Homme	Femme
Nombre de cas testé	268	220
Nombre de cas positif (%)	94 (35.07)	74 (33.64)

2.2.3 Distribution des cas selon le milieu d'habitation

Pour les 488 individus étudiés, on trouve que 290 individus résident dans un milieu urbain, dont 102 cas ont été séropositifs (35,17%), et 188 cas sont négatifs. Cependant, 66 individus testés positifs (33,33%) parmi les 198 cas résidant dans un milieu rural (**Tableau 11 & Figure 19. C**).

Tableau 11: Distribution des selon le milieu d'habitation

Milieu d'habitation	Urbain	Rural
Nombre de cas testé	290	198
Nombre de cas positif (%)	102 (35.17)	66 (33.33)

2.2.4 Distribution des cas selon le traitement

Pour les 488 sérums testés ; 142 sérums des cas ont reçu un traitement. Il repose avant tout sur l'antibiothérapie (**DOXYCYCLINE, RIFAMPICINE, STREPTOMYCINE, TRIMETHOPRIM et SULFAMETHOXAZOLE (TMP-SMX) (BACTRIM ET GENTAMICINE)**), dont 137 des cas ont été séropositifs (96,48%) et cinq sujets testés négatifs (3,52%) . Par contre, parmi 346 cas non traitée, 31 des cas positifs ont été séropositives (8,96%) et 315 cas ont été séronégatifs (91.04%) (**Tableau 11 & Figure 19.D**).

Tableau 12: Distribution des cas selon le traitement

Traitement	Oui	Non
Nombre de cas testé	142	346
Nombre de cas positif (%)	137 (96.48)	31 (8.96)

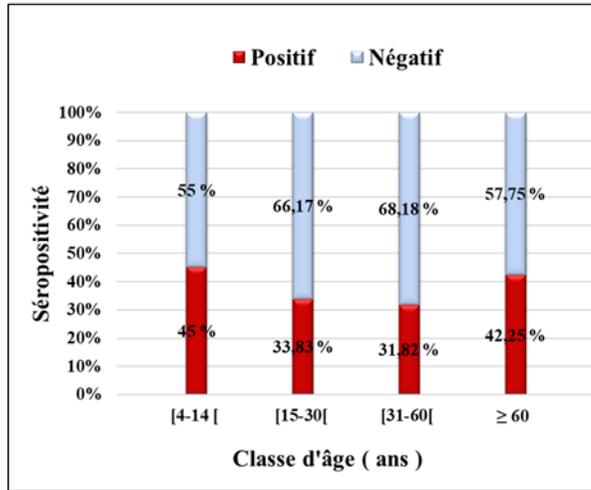
2.2.5 Distribution des cas selon la présence des signes cliniques

Pour les 488 sérums testés ; 368 sérums des cas sont considérés des malades après l'examen clinique, dont 164 cas ont été séropositifs (44,57%). Par contre, parmi 120 cas qui ne présentent pas des signes cliniques (Non- malade), quatre cas ont été testés positifs (3,33%) (Tableau 13 & Figure 19. E).

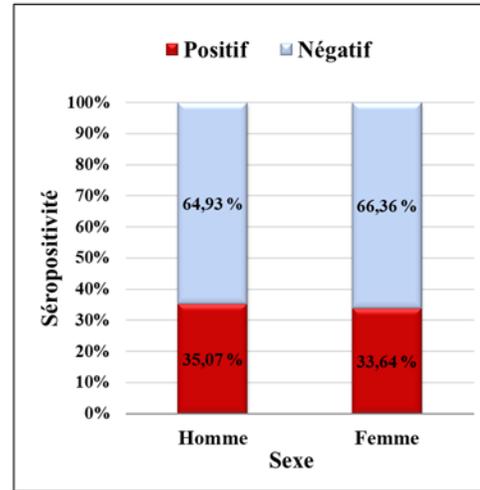
Tableau 13 : Distribution des cas selon l'examen clinique

Examen clinique	Malade	Non-malade
Nombre de cas testé	368	120
Nombre de cas positif (%)	164 (44.57)	4 (3.33)

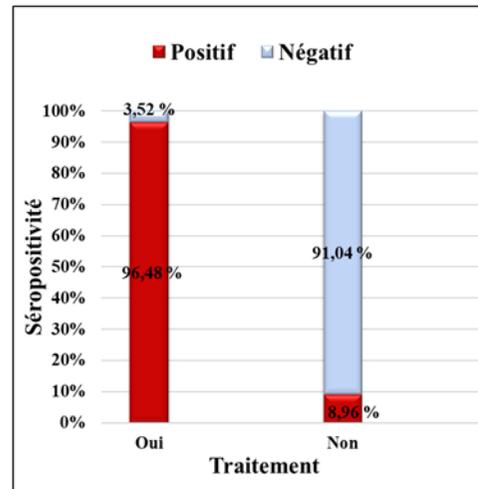
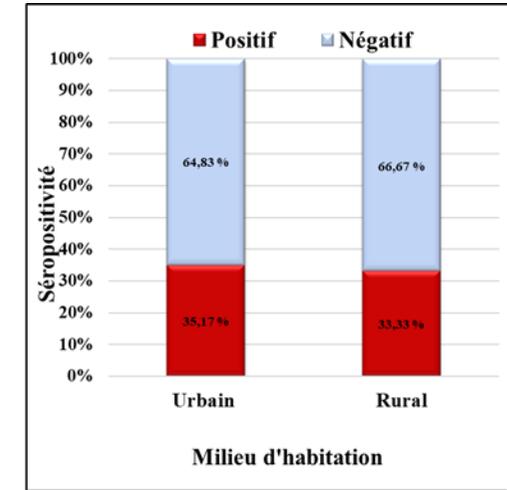
PARTIE EXPERIMENTALE



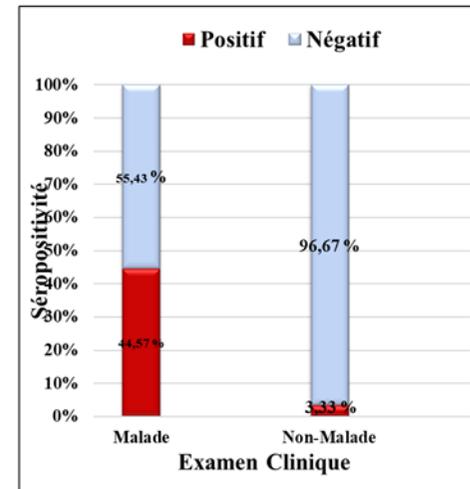
A- Distribution des cas selon l'âge



B- Distribution des cas selon Sexe



D- Distribution des cas selon le traitement



E- Distribution des cas selon l'Examen clinique

Figure 19: Distribution des résultats selon les facteurs de risque étudiés

2.3 Analyse statistique

L'utilisation de test de Chi-2 pour l'analyse univariante a révélé que parmi cinq facteurs de risque putatifs (Sexe, Âge, Commune, Examen clinique et Traitement), uniquement deux variables (Examen clinique et Traitement) ont une valeur p inférieure à 0.1 (**tableau 14**). Ces deux variables sont inclus pour l'analyse multivariante.

Tableau 14 : Résultats d'analyse univariante par le test khi-deux

Variables	Catégories	Numéro de teste	Numéro de positif (%)	Valeur p
1- Sexe	femme	220	74 (33,64)	0,407
	homme	268	94 (35,07)	
2- Age	Classe 1	20	9 (45)	0,296
	Classe 2	133	45 (33,83)	
	Classe 3	264	84 (31,82)	
	Classe 4	71	30 (42,25)	
3- Commune	Urbain	290	102 (35,17)	0,374
	Rural	198	66 (33,33)	
4- Examen Clinique	Présent	368	164 (44,56)	0,000
	Absent	120	4 (3,33)	
5- Traitement	Oui	142	137 (96,47)	0,000
	Non	346	31 (8,95)	

Le modèle de régression logistique multivariante a révélé que les deux variables : Examen clinique ($p = 0.012$, OR = 3.935) et Traitement ($p = 0.000$ et OR = 201.948) sont associées significativement avec la séropositivité individuelle respectivement (**Tableau 15**).

Tableau 15 : Résultats de modèle de régression logistique multiple

Facteur	OR ajusté	IC 95% OR	Valeur p
1- Examen Clinique	1.00 (référence)	1,343 - 11,526	0,012
	• Absent		
2- Traitement	1.00 (référence)	75,890 - 537,399	0,000
	• Non		
	• Oui	201,948	

2.4 Résultats de modèle d'analyse des classe latentes

Les trois tests (deux biologiques et un clinique) sont appliqués en parallèle sur les 488 patients, les résultats sont binaires (Positif/Négatif), dans lequel la prévalence de la maladie est inconnue.

La combinaison des résultats de trois tests utilisés (EAT, test de Wright et l'examen clinique) a montré que 137 patients ont été positif par les trois tests, 117 patients ont été négatif par les trois tests, 199 patients ont été positif par l'examen clinique et négatif par les deux tests biologiques, 32 patients testés positifs avec l'examen clinique et positif par l'un de deux tests biologiques (28 par le test EAT et quatre par le test de Wright) et trois patients testés négatif par l'examen clinique et testés positifs avec le test EAT et ont été négatif par le test de Wright (**Tableau 16**).

Tableau 16: Combinaison des résultats croisés du T-RB, T-Wright et examen clinique

	T-wright	T-RB	Examen clinique	Nombre des cas
	Positif	Positif	Positif	137
	Positif	Positif	Négatif	00
	Positif	Négatif	Positif	04
	Positif	Négatif	Négatif	00
	Négatif	Positif	Positif	28
	Négatif	Négatif	Positif	199
	Négatif	Positif	Négatif	03
	Négatif	Négatif	Négatif	117
Nombres de cas testés positifs	141	168	368	488
Nombres des cas testés négatifs	347	320	120	
Total				

L'utilisation de l'application Web (<http://mice.tropmedres.ac>) et en introduisant les résultats croisés de trois tests utilisés (**tableau 16**), permet de calculer les sept paramètres de ce modèle multinomial (**Prévalence réelle, Sensibilité et Spécificité** de chacun de trois tests utilisés), elle permet aussi de calculer les Valeur Prédictive Positive (**VPP**) et les Valeur Prédictive Négative (**VPN**) de chaque test (**Tableau 17**).

Le modèle statistique basé sur le théorème de Bayes, a donné un taux de prévalence réelle de **33.3 % (IC 95% : 28.7 - 37.9)**. Ainsi, ce modèle présente que le test le plus sensible parmi

les deux tests biologiques, est le test de Rose Bingale (Se = 97.6% ; IC 95% : 93.7 - 99.9)), avec une VPN élevée (VPN =93.6 % ; IC 95% : 89.8 - 97.1) ; cependant, l'examen clinique présente une valeur élevée de sensibilité (Se = 99.8% ; IC 95% :98.1 - 100), avec une VPN élevée (VPN =99.8 % ; IC 95% :97.7 - 100).

Pour la valeur de spécificité, le test de Wright est le plus spécifique parmi les deux tests biologiques (Sp =99.8 % ; IC 95% : 98.1 - 100), avec une VPP élevée (VPP =99.5 % ; IC 95% : 95.7 - 100). Alors que, l'examen clinique donne une valeur faible de spécificité (Sp =41.1% ; IC 95% : 40.0 - 44.4) , avec une VPP faible (VPP =45.9 % ; IC 95% : 40.4 - 51.0).

Tableau 17 : Paramètres calculés par le modèle d'analyse de classes latentes par approches bayésiennes

	Wright	RB	Examen clinique
Prévalence réelle (%)	33.3 (28.7 - 37.9)		
Sensibilité (%)	86.3 (79.0 - 93.4)	97.6 (93.7 - 99.9)	99.8 (98.1 - 100)
Spécificité (%)	99.8 (98.1 - 100)	96.9 (92.8 - 99.1)	41.1 (40.0 - 44.4)
VPP (%)	99.5 (95.7 - 100)	93.9 (85.8 - 98.2)	45.9 (40.4 - 51.0)
VPN (%)	93.6 (89.8 - 97.1)	93.6 (89.8 - 97.1)	99.8 (97.7 - 100)

3 Discussion

La brucellose est une zoonose majeure hautement contagieuse, malgré de nombreux efforts déployés pour contrôler et éradiquer cette maladie, elle est toujours considérée comme l'une des zoonoses les plus répandues dans le monde (Kirk et al., 2015) (Dean et al., 2012).

3.1 Taux de séroprévalence et distribution des cas positifs

Dans cette étude transversale, nous avons évalué la présence des anticorps anti-*Brucella* spp. chez l'Homme dans la région de Tébessa, via l'utilisation d'un test rapide d'agglutination (EAT). Un taux de séroprévalence apparente de **34.43%** a été signalé après l'analyse de 488 sérums des individus provenant de 16 communes de la wilaya. Les cas séropositifs ont été distribués sur 15 communes ; ce qui signifie une distribution géographique importante de cette bactérie chez l'être humaine dans la région d'étude. Le taux mentionné dans notre étude est inférieur au taux trouvé par Mecheri et Chebaiki, 2022 (46.25%) réalisée sur les mêmes échantillons, mais par l'utilisation de test de Wright. Ce taux a également inférieur aux résultats des autres études menées dans différentes régions de l'Algérie ; il est inférieur à celle trouvée par (Amina & Fatima, 2016) dans la wilaya M'sila, à celle menées dans la wilaya de Guelma

par (GUERNINE et al., 2020), les taux de séroprévalence signalés dans ces deux études sont de 58% et 45.54% respectivement. Par contre, il est supérieur aux taux trouvés dans une étude menée par Azza.,2017 dans la wilaya de Bouira (32.8%), à celle de Fatima Zohra & Samah., 2021 dans la wilaya de Ghardaia (28.97%) et aussi à celle de Mghezzi.,2021 dans la wilaya de Biskra (8.81%).

En effet, la divergence de résultats des différentes études peut s'expliquer par multiples facteurs : (i) les facteurs liés à la bactérie, les conditions écologiques et climatiques différentes d'une région à autre peuvent influencer la survie et la résistance bactérienne (Akbarmehr, 2011), (ii) les facteurs liés à l'hôte, les séroprévalences varient d'un pays à l'autre, en fonction des groupes ethniques, des habitudes alimentaires et culinaires et ainsi aux conditions d'hygiène (Akbarmehr, 2011; Nicolas & NDUKUM, 2014), l'âge, le sexe et l'état immunitaire (sujets immunodéprimés/immunocompétents) peuvent avoir aussi une influence sur le résultat d'une étude à une autre, (iii) les facteurs liés au test de diagnostic/dépistage : la sensibilité et la spécificité des tests de laboratoire peuvent parfois varier entre-test et intra-test dans la mesure où pour le même test le seuil de positivité (*Cut-Off*) peut varier d'une étude à une autre (Nielsen, 2002) (Nicolas & NDUKUM, 2014) (Padilla Poester et al., 2014) (Bauriaud et al., 1977) et (iv) les facteurs liés aux études menées: la procédure d'échantillonnage et la taille d'échantillon peuvent être à l'origine de résultats différents (Levieux et al., 1974).

Le nombre des cas infectés enregistrés au niveau de la région d'étude, montre que les communes de Cheria (41 cas positifs parmi 57 cas suspects) ; Bir el-Ater (31 cas positifs parmi 85 cas suspects) et Tébessa (25 cas positifs parmi 83 cas suspects) sont les communes les plus touchées par cette maladie, avec des taux de séropositivité de 71.93%, 36.48 % et 30.12 % respectivement. Ces résultats montrent que la brucellose est localisée beaucoup plus dans les régions d'où l'élevage des ruminants (sources potentielles de contamination humaine) est l'activité économique la plus courante chez les habitants de ces communes et ses régions voisines. Cela nous fait croire que la brucellose liée beaucoup plus aux professions des gens (Vétérinaires, éleveurs, bouchers et personnels des abattoirs et de laboratoires). De plus, la consommation de lait cru, non pasteurisé et les produits lactés avec les mauvaises conditions hygiéniques peuvent s'accroître le risque d'infection.

Les communes de Bekkaria et El-Hammamet présentent les des taux de séropositivité les plus élevés, 81.82% et 75% respectivement, malgré un nombre des cas positifs inférieur à ce signalé dans les communes cités au-dessus. Cette observation attire l'attention sur la difficulté de l'explication de présence et de distribution des cas brucelliques dans la région d'étude et

confirme à la fois la nécessité de réalisation des études ultérieures pour bien comprendre la situation réelle de la brucellose humaine.

3.2 Evaluation des paramètres de tests utilisé

Dans notre étude, en l'absence de test gold standard ou bien test de référence pour le diagnostic de la brucellose, qui sont les test bactériologique (culture et isolement bactérien) et moléculaire (PCR), ces deux tests doivent être réalisés dans un laboratoire de biosécurité niveau 3 du fait du caractères zoonotique de ces bactéries(Ducrotoy et al., 2018) (Nielsen & WI, 2010) (Des et al., 2008) (Ducrotoy et al., 2016). A cet effet, nous avons opté de combiner les résultats de trois test dans un modèle statistique d'analyse des classes latentes par approches bayésienne, pour estimer la prévalence réelle et estimer les valeurs d'exactitude de test utilisé (Sensibilité, Spécificité, VPP et VPN) ; ceux-ci nous a permet d'estimer des indicateurs plus fiables et de quantifier correctement les erreurs de classifications.

D'autre part, il est important d'interpréter nos résultats en fonction de performance de test EAT (les valeurs intrinsèques : sensibilité et spécificité), ce test comme tous les tests de laboratoires a des avantages et inconvénients qui peuvent influencer le résultat final d'une étude. En effet, Le test EAT est facile à manipuler mais l'interprétation des résultats est opérateur dépendant. Ils impliquent une suspension de *brucella abortus* inactivée. Les suspensions bactériennes s'agglutinent en présence d'anticorps anti – *Brucella* dans le sérum de sujets infectés (humain ou animal). Cependant, l'observation des agglutinations pourrait être subjective. La lecture et l'interprétation des résultats nécessitent un endroit bien éclairé et un opérateur expérimenté avec une bonne vision surtout lors que les agglutinations sont moins évidentes. En plus, si le temps de lecture n'est pas respecté, on risque d'avoir un résultat faussé ; un temps de lecture en maximum de 4 minutes pourrait conduire à un résultat faussement positif et diminuerait la sensibilité effective du test.

Cependant, un temps de lecture avant de 4 minutes n'augmente pas la sensibilité du test car il s'agit une technique d'agglutination rapide, puisque 4 minutes suffisent pour obtenir le résultat, à sa commodité s'ajoute une haute spécificité (Nielsen, 2002). Afin de minimiser les erreurs liées à la manœuvre technique, il faut bien respecter la procédure indiquée sur la notice, notamment le temps de lecture en maximum de 4 minutes, et en cas de doute, le résultat doit être revérifié par un deuxième test.

Cependant, certains sérums testés noter que des faux positifs sérologiques, ceux-ci pourraient être dus soit à des réactions non spécifiques dues aux présences des anticorps IgM non spécifiques au genre de *Brucella* (d'origine inconnue), ou bien peuvent être rencontrés en

lien avec des réactions antigéniques croisées avec *Brucella* spp., *Yersinia enterocolitica*, *Francisella tularensis*, *Vibrio cholerae* et *Proteus* (Chakroun et al., 2007) (Geisler et al., 2020) (Sibille, 2006). Les échantillons fortement lipidiques ou hémolytiques peuvent donner aussi des réactions faussées. Les erreurs d'interprétations lors d'une contamination inter-série par des échantillons positifs pouvant rester sur la plaque après les tests, sont complètement exclus, lorsque on utilise chaque plaque une seule fois.

D'autre part, dans les cas d'où la concentration d'anticorps élevée, le test EAT est un sujet de phénomène de zone ou bien effet prozone ; ceci est défini comme l'invisibilité de l'agglutination à des concentrations élevées d'anticorps. Cela est dû à la raison que l'excès d'anticorps forme des complexes très minuscules qui ne s'agglomèrent pas pour former une agglutination visible. Pour cela, les résultats de test EAT sérologie doivent toujours être observés en fonction des symptômes et les antécédents cliniques (Levieux et al., 1974).

La valeur de sensibilité analytique de test (seuil de détection des réactifs), peuvent aussi influencer le résultat d'analyse sérologique. A noter que le test EAT comme des autres tests rapides ont un seuil de détection plus bas à 25 UI/mL ; alors que, d'autres tests plus performant comme l'ELISA a été standardisé généralement pour détecter un titre d'anticorps correspondant à 10 – 15 UI/mL ou plus (Nicolas & NDUKUM, 2014). Ce qui fait que le réactif de EAT ait des valeurs intrinsèques plus faibles, comparants avec celles d'autres tests ayant un autre seuil de détection.

3.3 Facteurs de risque

L'analyse statistique des facteurs de risque a montré que l'examen clinique est significativement associé avec la séroposivité individuelle, les individus qui présentent des signes cliniques spécifique (Fièvre, Arthralgies et Sueurs nocturnes) ont OR = 3,935 de chance d'être séropositif que les individus qui ne présentent pas des signes cliniques ; aussi ont à une association significatif avec le traitement et le séroposivité individuelle , les individus qui traités par les antibiotiques ont OR = 201,948 d'être séropositif que les individus qui n'ont pas traitées, cela figure un rôle important que le traitement vise à soulager les symptômes et à prévenir les complications et dépend du moment et de la gravité de la maladie, il peut prendre quelques semaines à plusieurs mois pour s'en remettre, en prenant des antibiotiques pendant au moins six semaines et en raison de l'absence de vaccin humain pour la prévenir, il est donc important de prendre les précautions nécessaires pour prévenir l'infection brucellique.

Conclusion

La séroprévalence brucellique obtenue au cours de notre étude est de 34.43% ; les cas séropositifs ont été distribués sur 15 communes ; ce qui a signifié une distribution géographique importante de la brucellose humaine dans la wilaya de Tébessa. Ainsi, l'analyse des facteurs de risque a montré que les facteurs l'examen clinique et le traitement est associés significativement avec la séropositivité.

A la lumière de cette étude, il semble que la réalisation des études ultérieures plus puissantes (taille d'échantillon plus grande, distribution des échantillons sur toutes les communes de la wilaya, analyse des facteurs de risque plus approfondi et surtout des études visées pour étudier la prevalence de cette bactérie chez les animaux, sources potentielles de brucellose humaine), pour une meilleure estimation de risque de la brucellose chez l'Homme dans la wilaya de Tébessa.

Pour un contrôle efficace de cette pathologie, une approche intégrée devrait être mise en place en prenant en compte les relations et les interactions qui existent entre l'homme, les animaux et l'environnement. Il apparaît primordial de faire des campagnes de sensibilisation à propos des risques potentiels de la brucellose devraient être diffusés aux populations à risque élevé (éleveurs ; bergers, bouchers, les individus de laboratoire et vétérinaires), en particulier sur la nécessité d'adopter des habitudes de diététique et d'hygiène et la consommation de lait pasteurisé et ses dérivés. Ainsi, des efforts doivent mener pour dépister et éradiquer cette maladie chez les animaux.

RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

- Akakpo, a. j., têko-agbo, a., koné, p., (2009).** - *brucellosis in dairy herds: a public health concern in the milk supply chains of West and Central Africa* Retrieved March 2, 2022, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6710496/>
- Akbarmehr, j. (2011).** The prevalence of *Brucella abortus* and *Brucella melitensis* in local cheese produced in Sarab city, Iran and its public health implication. *African Journal of Microbiology Research*, 5(12), 1500–1503. <https://doi.org/10.5897/AJMR11.002>
- Algérienne, R. (2016).** *L'impact de la brucellose bovine sur l'économie et la santé publique - cas du foyer de Boussaâda-*.
- Allan, G. S., Chappel, R. J., Williamson, P., &McNaught, D. J. (1976).** A quantitative comparison of the sensitivity of serological tests for bovine brucellosis to different antibody classes. *Epidemiology & Infection*, 76(2), 287–298. <https://doi.org/10.1017/S0022172400055182>
- Alton, G., Jones, L., Angus, R., Verger, J., &Plackett, P. (1988).** *Techniques for the brucellosis laboratory*. <https://publications.csiro.au/rpr/pub?list=BRO&pid=procite:47418db8-1931-4e2a-b47c-af6d2c91ba27>
- Amin, A., Hamdy, M., Microbiology, A. I.-V., & 2001,** undefined. (n.d.). Detection of *Brucella melitensis* in semen using the polymerase chain reaction assay. *Elsevier*. Retrieved April 6, 2022, from <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378113501004011>
- Bauriaud, R., Lefevre, J. C., Dabernat, H., Lareng, M. B., &Alliaga, D. (1977).** Diagnostic sérologique de la fièvre de Malte. Etude comparative des tests classiques et d'un test rapide (Rose Bengale). *Médecine et Maladies Infectieuses*, 7(7), 323–327. [https://doi.org/10.1016/S0399-077X\(77\)80146-7](https://doi.org/10.1016/S0399-077X(77)80146-7)
- Berkvens, D., Speybroeck, N., Praet, N., Adel, A., & Lesaffre, E. (2006).** Estimating disease prevalence in a Bayesian framework using probabilistic constraints. *Epidemiology*, 17(2), 145–153. <https://doi.org/10.1097/01.ede.0000198422.64801.8d>
- Bezzaoucha, A. (2004b).** *Maladies à déclaration...* - *Google Scholar*. (n.d.). Retrieved February 28, 2022, from <https://scholar.google.com/scholar>
- Bodelet, V. (2002).** *Brucellose et grossesse: revue de la littérature à propos d'un cas*. non renseigné. <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01739078>
- Bououdene, F., Bouigha, C., Kider, F., &Amira, S. (2011).** *Maladies transmises par le lait: cas de la brucellose*. <http://dspace.univ-jijel.dz:8080/xmlui/handle/123456789/4018>
- Breiding, M. J. (2014).** HHS Public Access. *Physiology & Behavior*, 63(8), 1–18. <https://doi.org/10.1080/00273171.2018.1428892>. Bayesian
- Bricker, B. J., &Halling, S. M. (1994).** Differentiation of *Brucella abortus* bv. 1, 2, and 4, *Brucella melitensis*, *Brucella ovis*, and *Brucella suis* bv. 1 by PCR. *Journal of Clinical Microbiology*, 32(11), 2660–2666. <https://doi.org/10.1128/JCM.32.11.2660-2666.1994>

- Celli, J., & Gorvel, J. P. (2004).** Organelle robbery: Brucella interactions with the endoplasmic reticulum. *Current Opinion in Microbiology*, 7(1), 93–97. <https://doi.org/10.1016/J.MIB.2003.11.001>
- Chakroun, M., infectiol, N. B.-R. tun, & 2007,** undefined. (n.d.). La brucellose: une zoonose toujours d'actualité brucellosis: atypical zoonosis. *Ta3lime.Com*. Retrieved February 9, 2022, from <https://www.ta3lime.com/up/uploads/14256715010221.pdf>
- Cheung, A., Dufour, S., Jones, G., Kostoulas, P., Stevenson, M. A., Singanallur, N. B., & Firestone, S. M. (2021).** Bayesian latent class analysis when the reference test is imperfect. *Revue Scientifique et Technique (International Office of Epizootics)*, 40(1), 271–286. <https://doi.org/10.20506/rst.40.1.3224>
- Corbel, M. J. (1972).** Identification of the immunoglobulin class active in the Rose Bengal plate test for bovine brucellosis. *J. Hyg., Gamb*, 70, 779. <https://doi.org/10.1017/S0022172400022622>
- Corbel, M. J. (1997).** Brucellosis: an overview. *Emerging Infectious Diseases*, 3(2), 213. <https://doi.org/10.3201/eid0302.970219>
- Dean, A. S., Crump, L., Greter, H., Schelling, E., & Zinsstag, J. (2012).** Global Burden of Human Brucellosis: A Systematic Review of Disease Frequency. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 6(10). <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001865>
- Debeaumont, C., Falconnet, P. A., & Maurin, M. (2005a).** Real-time PCR for detection of Brucella spp. DNA in human serum samples. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2005 24:12, 24(12), 842–845. <https://doi.org/10.1007/S10096-005-0064-0>
- Debeaumont, C., Falconnet, P. A., & Maurin, M. (2005b).** Real-time PCR for detection of Brucella spp. DNA in human serum samples. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2005 24:12, 24(12), 842–845. <https://doi.org/10.1007/S10096-005-0064-0>
- Delvecchio, V. G., Kapatral, V., Redkar, R. J., Patra, G., Mujer, C., Los, T., Ivanova, N., Anderson, I., Bhattacharyya, A., Lykidis, A., Reznik, G., Jablonski, L., Larsen, N., Souza, M. d', Bernal, A., Mazur, M., Goltzman, E., Selkov, E., Elzer, P. H., ... Overbeek, R. (2001).** The genome sequence of the facultative intracellular pathogen *Brucella melitensis*. *National Acad Sciences*. <https://www.pnas.org/content/99/1/443.short>
- Des, M., Diagnostic, T. D. E., Des, E. T., Pour, V., & Animaux, L. E. S. (2008).** ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ ANIMALE VACCINS POUR LES ANIMAUX TERRESTRES (mammifères , oiseaux et abeilles) Sixième Édition (Vol. 1).
- diseases, E. Y.-C. infectious, & 1995,** undefined. (n.d.). An overview of human brucellosis. *JSTOR*. Retrieved February 12, 2022, from <https://www.jstor.org/stable/4458778>

- Ducrotoy, M. J., Conde-Álvarez, R., Blasco, J. M., & Moriyón, I. (2016).** A review of the basis of the immunological diagnosis of ruminant brucellosis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, *171*, 81–102. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2016.02.002>
- Ducrotoy, M. J., Muñoz, P. M., Conde-Álvarez, R., Blasco, J. M., & Moriyón, I. (2018).** A systematic review of current immunological tests for the diagnosis of cattle brucellosis. *Preventive Veterinary Medicine*, *151*(January), 57–72. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2018.01.005>
- Freer, E., Rojas, N., Weintraub, A., Lindberg, A. A., & Moreno, E. (1995).** Heterogeneity of *Brucella abortus* lipopolysaccharides. *Research in Microbiology*, *146*(7), 569–578. [https://doi.org/10.1016/0923-2508\(96\)80563-8](https://doi.org/10.1016/0923-2508(96)80563-8)
- Garin-Bastuji, B. (1993).** Brucelloses bovine, ovine et caprine: contrôle et prévention. *Le Point Vétérinaire: Revue d'enseignement Post-Universitaire et de Formation Permanente*, ISSN 0335-4997, Vol. 25, N°. 152, 1993 (Ejemplar Dedicado a: Le Point Sur La Brucellose: Dépistage et Prophylaxie), Págs. 15-22, 25(152), 15–22. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4947878>
- Garin-Bastuji, B., Blasco, J., ... M. G.-V., & 1998, undefined. (n.d.).** *Brucella melitensis* infection in sheep: present and future. *Hal.Archives-Ouvertes.Fr.* Retrieved February 28, 2022, from <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00902528/document>
- Garin-Bastuji, B., & Delcuelle, F. (2001).** Les brucelloses humaine et animale en France en l'an 2000. Situation épidémiologique — programmes de contrôle et d'éradication. *Médecine et Maladies Infectieuses*, *31*(SUPPL. 2), 202–216. [https://doi.org/10.1016/S0399-077X\(01\)80061-5](https://doi.org/10.1016/S0399-077X(01)80061-5)
- Geisler, M., Delhomme, C., Letournel, H., Bucy, L., Poussing, S., Guichard, J. F., Campagne, J., Vernier, N., Maurier, F., & Revuz, S. (2020).** Qui veut la peau de Roger Rabbit ? *La Revue de Médecine Interne*, *41*, A177–A178. <https://doi.org/10.1016/J.REVMED.2020.10.303>
- Gäid, B., Zohra, F., Samah, B. K., & Zahra, F. (2021).** LA BRUCELLOSE ANIMALE ET HUMAINE AU NIVEAU DE LA RÉGION DE GHARDAÏA : ÉTAT DES LIEUX ET PERSPECTIVES.
- Godfroid, J., Cloeckert, A., Liutard, J.-P., Kohler, S., Fretin, D., Walravens, K., Garin-Bastuji, B., & Letesson, J.-J. (2005).** From the discovery of the Malta fever's agent to the discovery of a marine mammal reservoir, brucellosis has continuously been a re-emerging zoonosis. *Vetres.Org*, *36*, 313–326. <https://doi.org/10.1051/vetres:2005003>
- Grimaud A. (2022)** *Brucellose et avortement chez la femme...* - Google Scholar. Retrieved March 2, 2022, from <https://scholar.google.com/scholar>
- Gutierrez, c., lesne, m., & lesterle, S. (2021).** Point sur les risques liés à la présence de *Brucella* dans l'environnement. *Documentation.Ehesp.Fr.* Retrieved April 14, 2022, from https://documentation.ehesp.fr/memoires/2006/ase_igs/rap_10_brucella.pdf

- Haggag, Y., Samaha, H., ... M. N.-A. J., & 2016**, undefined. (n.d.). Monitoring of Ruminant Sera for the Presence of Brucella Antibodies in Alexandria Province. *Search.Ebscohost.Com*. Retrieved February 12, 2022, from <http://search.ebscohost.com/login.aspx>
- Halling, S. M., Peterson-Burch, B. D., Bricker, B. J., Zuerner, R. L., Qing, Z., Li, L. L., Kapur, V., Alt, D. P., & Olsen, S. C. (2005)**. Completion of the genome sequence of *Brucella abortus* and comparison to the highly similar genomes of *Brucella melitensis* and *Brucella suis*. *Journal of Bacteriology*, 187(8), 2715–2726. <https://doi.org/10.1128/JB.187.8.2715-2726.2005>
- Ines, g., sana, b., & ahlam, z. (2020)**. *Epidémiologie de la brucellose dans la wilaya de Guelma*. <http://dspace.univ-guelma.dz/jspui/handle/123456789/10772>
- Jahans, K. L., Foster, G., & Broughton, E. S. (1997)**. The characterisation of *Brucella* strains isolated from marine mammals. *Veterinary Microbiology*, 57(4), 373–382. [https://doi.org/10.1016/S0378-1135\(97\)00118-1](https://doi.org/10.1016/S0378-1135(97)00118-1)
- Jumas-Bilak, E., Michaux-Charachon, S., Bourg, G., O’Callaghan, D., & Ramuz, M. (1998)**. Differences in chromosome number and genome rearrangements in the genus *Brucella*. *Molecular Microbiology*, 27(1), 99–106. <https://doi.org/10.1046/J.1365-2958.1998.00661.X>
- Kirk, M. D., Pires, S. M., Black, R. E., Caipo, M., Crump, J. A., Devleeschauwer, B., Döpfer, D., Fazil, A., Fischer-Walker, C. L., Hald, T., Hall, A. J., Keddy, K. H., Lake, R. J., Lanata, C. F., Torgerson, P. R., Havelaar, A. H., & Angulo, F. J. (2015)**. World Health Organization Estimates of the Global and Regional Disease Burden of 22 Foodborne Bacterial, Protozoal, and Viral Diseases, 2010: A Data Synthesis. *PLoS Medicine*, 12(12), 1–21. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001921>
- Ko, J., & Splitter, G. A. (2003)**. Molecular host-pathogen interaction in brucellosis: Current understanding and future approaches to vaccine development for mice and humans. *Clinical Microbiology Reviews*, 16(1), 65–78. <https://doi.org/10.1128/CMR.16.1.65-78.2003>
- Kunda, J., Fitzpatrick, J., Kazwala, R., French, N. P., Shirima, G., MacMillan, A., Kambarage, D., Bronsvort, M., & Cleaveland, S. (2007)**. Health-seeking behaviour of human brucellosis cases in rural Tanzania. *BMC Public Health*, 7. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-7-315>
- Levieux, D., Bezard, G., les Réactions, D. D., Coombs, D., Fixation, D., & Levieux Bezard, D. G. (1974)**. ET IgM DU SÉRUM DANS LES RÉACTIONS D’AGGLUTINATION, DE COOMBS, DE FIXATION DU COMPLÉMENT ET DANS LE TEST AU ROSE BENGAL. *Hal.Archives-Ouvertes.Fr*, 5(3), 343–353. <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00900812/document>
- Li, q., dunn, e. t., grandmaison, e. w., & goosen, m. f. a. (1992)**. Applications and Properties of Chitosan. *Journal of Bioactive and Compatible Polymers*, 7(4), 370–397. <https://doi.org/10.1177/088391159200700406>

- Lii. an essay toward solving a problem in the doctrine of chances. By the late Rev. Mr. Bayes, F. R. S. communicated by Mr. Price, in a letter to John Canton, A. M. F. R. S. (1763).** *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, 53, 370–418. <https://doi.org/10.1098/RSTL.1763.0053>
- Lounes, N. (2009).** *Historique du dépistage et prophylaxie de la brucellose bovine en Algérie*. <https://www.researchgate.net/publication/270104566>
- Lounes, N., Cherfa, M. A., le Carrou, G., Bouyoucef, A., Jay, M., Garin-Bastuji, B., & Mick, V. (2014).** Human Brucellosis in Maghreb: Existence of a Lineage Related to Socio-Historical Connections with Europe. *PLOS ONE*, 9(12), e115319. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0115319>
- Martirosyan, A., Moreno, E., & Gorvel, J. P. (2011).** An evolutionary strategy for a stealthy intracellular Brucella pathogen. *Immunological Reviews*, 240(1), 211–234. <https://doi.org/10.1111/J.1600-065X.2010.00982.X>
- Maurin, M. (2005).** La brucellose à l'aube du 21^e siècle. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 35(1), 6–16. <https://doi.org/10.1016/J.MEDMAL.2004.08.003>
- Mayfield, J., Bricker, B., Godfrey, H., Gene, R. C., & 1988, undefined. (n.d).** The cloning, expression, and nucleotide sequence of a gene coding for an immunogenic Brucella abortus protein. *Elsevier*. Retrieved April 7, 2022, from <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0378111988905409>
- Megid, J., Antonio Mathias, L., & A. Robles, C. (2014).** Clinical Manifestations of Brucellosis in Domestic Animals and Humans. *The Open Veterinary Science Journal*, 4(1), 119–126. <https://doi.org/10.2174/1874318801004010119>
- Michaux, S., Paillisson, J., Carles-Nurit, M. J., Bourg, G., Allardet-Servent, A., & Ramuz, M. (1993).** Presence of two independent chromosomes in the Brucella melitensis 16M genome. *Journal of Bacteriology*, 175(3), 701–705. <https://doi.org/10.1128/JB.175.3.701-705.1993>
- Michaux-Charachon, S., Foulongne, V., O'Callaghan, D., & Ramuz, M. (2002).** Brucella à l'aube du troisième millénaire : organisation du génome et pouvoir pathogène. *Pathologie Biologie*, 50(6), 401–412. [https://doi.org/10.1016/S0369-8114\(02\)00313-9](https://doi.org/10.1016/S0369-8114(02)00313-9)
- Moussa, & Achraf. (2020a).** BRUCELLOSE HUMAINE: ACTUALITES DIAGNOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES. <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/18083>
- Moussa, & Achraf. (2020b).** BRUCELLOSE HUMAINE: ACTUALITES DIAGNOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES. <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/18083>
- Muñoz, p. m., de miguel, m. j., grilló, m. j., marín, c. m., barberán, m., & blasco, j. m. (2008).** Immunopathological responses and kinetics of Brucella melitensis Rev 1 infection after subcutaneous or conjunctival vaccination in rams. *Vaccine*, 26(21), 2562–2569. <https://doi.org/10.1016/J.VACCINE.2008.03.030>

RÉFÉRENCE BIBLIOGRAPHIQUE

- Mycol, M. K.-J. Bacteriol., & 2016**, undefined. (n.d.). The epidemiology of human and animal brucellosis in Algeria. *Researchgate.Net*. Retrieved February 12, 2022, from https://www.researchgate.net/profile/Moustafa-Kardjadj/publication/314286531_The_Epidemiology_of_Human_and_Animal_Brucellosis_in_Algeria/links/5ea2c952458515ec3a02fe5a/The-Epidemiology-of-Human-and-Animal-Brucellosis-in-Algeria.pdf
- Nicolas, b., & ndukum, P. (2014).**PREVALENCE ET FACTEURS DE RISQUE DE LA BRUCELLOSE BOVINE DANS CERTAINS DEPARTEMENTS DES REGIONS DU NORD ET DE L'. <https://www.onvc.org/wp-content/uploads/2011/12/Memoire-apr%C3%A8s-la-soutenance.pdf>
- Nielsen, K., & WI, Y. (2010).** SEROLOGICAL DIAGNOSIS OF BRUCELLOSIS Nielsen K. , Yu WL. 89, 65–89.
- Nielsen, K. (2002).**Diagnosis of brucellosis by serology. *VeterinaryMicrobiology*, 90(1–4), 447–459. [https://doi.org/10.1016/S0378-1135\(02\)00229-8](https://doi.org/10.1016/S0378-1135(02)00229-8)
- Of, S. O.-R. scientifique et technique (International O., & 2013, undefined).**Recent developments in livestock and wild life brucellosis vaccination. *Europepmc.Org*. Retrieved May 23, 2022, from <https://europepmc.org/article/med/23837378>
- Oie.,2018.** (n.d.)Office International des Épizooties, Paris, 2018. 2 : 355-398. Accessible En ligne : <http://www.oie.int/fr/normes/manuel-terrestres-en-ligne/>.
- Padilla Poester, F., Nielsen, K., Ernesto Samartino, L., & Ling Yu, W. (2014).**Diagnosis of Brucellosis. *The Open Veterinary Science Journal*, 4(1), 46–60. <https://doi.org/10.2174/1874318801004010046>
- Palanduz, A., Palanduz, S., ... K. G.-I. journal of, & 2000**,undefined. (n.d.). Brucellosis in a mother and heryounginfant: probable transmission by breastmilk. *Search.Proquest.Com*. Retrieved April 14, 2022, from <https://search.proquest.com/openview/347ff3db52b6c90e173547431247d4b8/1?pq-origsite=gscholar&cbl=33800>
- Pappagianis, D., Elberg, S., epidemiology, D. C. of, & 1966**, undefined. (n.d.). Immunizationagainst Brucella infections. Effects of graded doses of viable attenuated Brucella melitensis in humans. *Cabdirect.Org*. Retrieved February 10, 2022, from <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/19672701578>
- Pappas, G., Papadimitriou, P., Akritidis, N., Christou, L., &Tsianos, E. v. (2006).** The new global map of humanbrucellosis. *The Lancet InfectiousDiseases*, 6(2), 91–99. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(06\)70382-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(06)70382-6)
- Paulsen, I., Seshadri, R., ... K. N.-P. of the, & 2002**, undefined. (n.d.). The Brucella suis genomerevealsfundamentalsimilaritiesbetween animal and plant pathogens and symbionts.

RÉFÉRENCE BIBLIOGRAPHIQUE

National Acad Sciences. Retrieved April 7, 2022, from <https://www.pnas.org/content/99/20/13148.short>

Queipo-ortuño, m. i., morata, p., ocón, p., manchado, p., & de dioscolmenero, j. (1997). Rapid diagnosis of human brucellosis by peripheral-blood PCR assay. *Journal of Clinical Microbiology*, 35(11), 2927–2930. <https://doi.org/10.1128/JCM.35.11.2927-2930.1997>

Richey, e. j., & harrell, c. d. (1997). *Brucella abortus* disease (brucellosis) in beef cattle. http://www.floridacattleranch.org/ifas_brucellosis.pdf

Samartino, L., De, R., Santos, L., Poester, F. P., Samartino, L. E., & Santos, R. L. (2013). Pathogenesis and pathobiology of brucellosis in livestock. *Researchgate.Net*, 32(1), 105–115. <https://doi.org/10.20506/rst.32.1.2193>

Scholz, H., technique, G. V.-R. scientifique et, & 2013, undefined. (n.d.). Molecular characterisation of *Brucella* species. *Europepmc.Org*. Retrieved February 28, 2022, from <https://europepmc.org/article/med/23837373>

Sibille, C. (2006). *Contribution à l'étude épidémiologique de la brucellose dans la province de l'Arkhangai (Mongolie).*

Sidibe Mama Dite, D. (2011), *thèse Séroprévalence...* - *Google Scholar*. (n.d.). Retrieved March 1, 2022, from <https://scholar.google.com/scholar>

Simpson, W., Medical, F. F.-J. of the A., & 1929, undefined. (n.d.). Undulant Fever. Report of Sixty-Three Cases occurring in and about Dayton, Ohio. *Cabdirect.Org*. Retrieved March 2, 2022, from <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/19302701200>

Sophie, R., Michael, L., Diseases, B. M.-... I., & 2004, undefined. (n.d.). Prevention of laboratory-acquired brucellosis. *Academic.Oup.Com*. Retrieved February 10, 2022, from <https://academic.oup.com/cid/article-abstract/38/12/e119/306359>

Spink, W. W., & Thompson, H. (1953). HUMAN BRUCellosis CAUSED BY BRUCELLA ABORTUS, STRAIN 19. *Journal of the American Medical Association*, 153(13), 1162–1165. <https://doi.org/10.1001/JAMA.1953.02940300020006>

Thomson, K. S., & Sanders, C. C. (1997). A simple and reliable method to screen isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* for the production of TEM- and SHV-derived extended-spectrum β -lactamases. *Clinical Microbiology and Infection*, 3(5), 549–554. <https://doi.org/10.1111/J.1469-0691.1997.TB00306.X>

Toma, B., Andre, G., Pilet, C., Infectieuses, D. T.-M. et M., & 1972, undefined. (n.d.). Diagnostic sérologique de l'infection brucellique de l'homme par l'épreuve à l'antigène tamponné (card test). *Elsevier*. Retrieved March 2, 2022, from <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399077X72801215>

RÉFÉRENCE BIBLIOGRAPHIQUE

- Toma, b., andré, g., pilet, c., & thibault, D. (1972).** Diagnostic sérologique de l'infection brucellique de l'homme par l'épreuve à l'antigène tamponné (card test). *Médecine et Maladies Infectieuses*, 2(1), 25–32. [https://doi.org/10.1016/S0399-077X\(72\)80121-5](https://doi.org/10.1016/S0399-077X(72)80121-5)
- Vue de l'obtention, e. n., &diplome, d. u. (2017).** *MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE UNIVERSITE AKLI MOHAND OULHADJ.*
- Yagupsky, P., & Baron, E. J. (2005).** Laboratory Exposures to Brucellae and Implications for Bioterrorism. *Emerging Infectious Diseases Journal*, 11(8), 1180-1185. <https://doi.org/10.3201/eid1108.041197>
- Young, B. 1. (1995).** Alton GC. Techniques for Brucellosis Laboratory INRA Paris, 1988. 3. Ariza J. Current Opinion in Infectious Diseases. *Clinical Infectious Diseases*, 21(2), 1–60.

Annexe 1 : Fiche d'enquête épidémiologique autour d'un cas de Brucellose

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière
 Wilaya de Tébessa
 SERVICE D'EPIDEMIOLOGIE ET DE MEDECINE PREVENTIVE

Fiche d'enquête épidémiologique autour d'un cas de Brucellose

Nom : Prénom : Fils (fille) de :

Age : .. ANS Sexe : M/F Situation familiale : MARIE /CELEBATAIRE/ENFANT

Profession : // Femme enceinte : Oui Non

Adresse : N° Téléphone :

Malade hospitalisé : Oui Non Lieu d'hospitalisation :

Médecin traitant :

Signes cliniques :

- Fièvre : Oui Non Durée : - Sueurs nocturnes : Oui Non Durée :

- Arthralgies : Oui Non Durée : - Frissons : Oui Non Durée :

- Asthénie : Oui Non Durée : - Dépression : Oui Non Durée : /

- Autre (s) signe (s) : RAS .

Bilan Biologique :- Hémocultures : / - Autre (s) : / - Labo ou Phar :

- FNS : VOIRE FICHE - Sérologie de Wright : .. Ul/ml

- CRP : POSITIF .. - Rose Bengale : POSITIF ..

Notions épidémiologiques :

Milieu d'habitation : Urbain Rural Si rural, précisez la région :

Le cas a-t-il du bétail ? Oui Non Si oui, lequel ? ...

Y a-t-il eu des cas d'avortements au niveau du bétail ? Oui Non

Notion de consommation de produits laitiers non pasteurisés : Oui Non - La source : /

Traitement :- Reçu : Oui Non - La durée de traitement > 1 mois : Oui Non

Lequel ? - PA EX GENTA 80 MG - DOXY 100 MG

Conclusion : BRUCELLOSE AIGUE .

Le :/..../..

MEDECIN S.E.M.E.P

L'ENQUETEUR